

**Medizinische Fakultät der Charité – Universitätsmedizin
Berlin**
Campus Benjamin Franklin
aus der Medizinischen Klinik IV – Endokrinologie und Nephrologie
Direktor: Professor Dr. med. Walter Zidek

**Bestimmung arterieller Gefäßeigenschaften mittels
nichtinvasiver Gefäßmessung bei Patienten mit chronischer
Niereninsuffizienz Stadium 5**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der
medizinischen Doktorwürde
der Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

vorgelegt von
Alexandra-Nina Maier
aus Tübingen

Referent: Herr Professor Dr. med. M. Tepel

Korreferent: Herr Professor Dr. Harm Peters

Gedruckt mit Genehmigung der Charité - Universitätsmedizin
Berlin
Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 19.12.2006

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Allgemeines zur chronischen Niereninsuffizienz	1
1.2	Funktion und Physiologie der Arterien.....	5
1.3	Pulswelle	6
1.4	Definition, Messung und Pathophysiologie der arteriellen Gefäß-steifigkeit.....	8
1.5	Pathologie der Arterienwand	9
1.6	Untersuchung und Beurteilung des arteriellen Gefäßzustandes bezüglich kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität.....	11
1.7	Ursachen für eine erhöhte arterielle Gefäßsteifigkeit	16
2	Fragestellung.....	18
3	Materialien.....	19
4	Methoden	19
4.1	Applanationstonometrie.....	19
4.2	Funktionelle Tests	22
4.2.1	Eiswasserversuch und Nitroglycerinversuch	22
4.2.2	Schellong-Test	23
4.2.3	Mikroneurographie des Nervus peroneus	23
4.3	Charakterisierung der Patienten und Probanden	23
4.4	Statistik.....	25
5	Ergebnisse	26
5.1	Funktionelle Tests	26
5.1.1	Eiswasserversuch und Nitroglycerinversuch	26
5.1.2	Schellong-Test	27
5.1.3	Mikroneurographie des Nervus peroneus	33
5.2	Überprüfung der Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit der mit der Applanationstonometrie erhaltenen Werte der arte-riellen Gefäßsteifigkeit	34
5.3	Pulswellenmessung mit der Applanationstonometrie bei chronisch niereninsuffizienten Patienten Stadium 5 und gesunden Kontrollpersonen.....	41
5.4	Untersuchung von Faktoren, die Veränderungen der arteriellen Gefäßsteifigkeit hervorrufen	46
5.5	Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit bei CAPD-Patienten	50

6	Diskussion	56
7	Zusammenfassung	68
8	Literatur	70
9	Eigene Publikationen.....	75
10	Lebenslauf	76
11	Danksagung.....	77

Abkürzungen, Begriffe

Arterielle Gefäß- steifigkeit (S)	reziproker Wert der arteriellen Gefäßcompliance
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
Dehnbarkeit	Volumenänderung / Volumen x Druckänderung, bzw. Compliance pro Volumeneinheit;
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HD	extrakorporale Hämodialyse
LDL	Low-Density-Lipoproteine
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
S2	arterielle Steifigkeit der kleinen Gefäße; Reziprokwert von C2

1 EINLEITUNG

1.1 Allgemeines zur chronischen Niereninsuffizienz

Eine chronische Niereninsuffizienz ist Folge einer irreversiblen Einschränkung der glomerulären, tubulären oder endokrinen Funktionen der Nieren. In Westeuropa liegt die Inzidenz bei ca. 10/100.000/Jahr (Herold, 2006). Die chronische Niereninsuffizienz wird nach der National Kidney Foundation (NKF) in 5 Stadien eingeteilt. Im Stadium 0 besteht ein erhöhtes Risiko für eine Niereninsuffizienz, die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) beträgt über 90 ml/min, therapeutisch ist eine regelmäßige Überwachung der Retentionsparameter sowie die Prophylaxe der Niereninsuffizienz ausreichend. Das Stadium 1 ist definiert als Nierenschädigung bei normaler Nierenfunktion, die GFR beträgt über 90 ml/min, als therapeutische Maßnahmen wird die Diagnostik und Behandlung von Begleiterkrankungen sowie die Verminderung des kardiovaskulären Risikos und deren Progression empfohlen. Im Stadium 2 besteht eine Nierenschädigung mit milder Niereninsuffizienz. Die GFR liegt zwischen 60 und 89 ml/min, die therapeutischen Maßnahmen sind die selben wie in Stadium 1. Das Stadium 3 ist definiert als mittelschwere Niereninsuffizienz mit einer GFR von 30-59 ml/min, die Diagnostik und Therapie bezieht sich auf eventuelle Komplikationen im Zusammenhang mit der Niereninsuffizienz. Im Stadium 4 besteht eine schwere Niereninsuffizienz mit einer GFR zwischen 15 ml/min und 29 ml/min. Es empfiehlt sich in diesem Stadium den Patienten zur Nierenersatztherapie vorzubereiten. Das letzte Stadium stellt das Stadium 5 dar. Es ist definiert als Nierenversagen mit einer GFR von unter 15 ml/min, die Behandlungsform ist die Nierenersatztherapie (Herold, 2006). Zu den häufigsten Ursachen der chronischen Niereninsuffizienz gehören die diabetische Nephropatie und hypertoniebedingte Nierenschäden. Seltener führen chronische Glomerulonephritiden, interstitielle Nephritiden, polyzystische Nierenerkrankungen, die Analgetikanephropatie oder andere Ursachen (Kollagenosen wie der Systemische Lupus erythematodes, Vaskulitiden, Amyloidosen, Multiples Myelom) zur chronischen Niereninsuffizienz. Die Indikation zur Nierenersatzbehandlung wird anhand unterschiedlicher Kriterien wie urämische Komplikationen, schwer einstellbare arterielle Hypertonie, schwere renale Anämie sowie konservativ nicht beherrschbare Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie und metabolische Azidose gestellt. Außerdem werden erhöhte Serumharnstoff- und Serumkreatininwerte im Gesamtbild mit der renalen Grunderkrankung als Indikation heran-

gezogen. Ziel der Nierenersatzbehandlung ist die Elimination von Wasser und harnpflichtigen Substanzen (Kreatinin, Harnstoff, Urämetoxine) und die Korrektur von Störungen im Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt, um Komplikationen der chronischen Niereninsuffizienz vorzubeugen. Als Nierenersatztherapieverfahren kommen im wesentlichen die extrakorporale Hämodialyse (HD) und die Peritonealdialyse (PD) in Frage. Seltener werden die Hämofiltration und die Hämodiafiltration durchgeführt. Bei der HD diffundieren harnpflichtige Stoffe über eine synthetische semipermeable Membran entlang eines Konzentrationsgradienten aus dem Blut in eine isotonische/isoionische Dialysatflüssigkeit. Die Hämodialyse wird seit den 60er Jahren bei terminal niereninsuffizienten Patienten durchgeführt (Locatelli et al., 2004). Der Konzentrationsunterschied zwischen Blut und Dialysat wird maschinell aufrechterhalten. Außerdem kann dem Blut (und damit dem Körper) über ein osmotisches oder physikalisches Druckgefälle vom Blut zum Dialysat nach dem Prinzip der Ultrafiltration Wasser entzogen werden. Die meisten Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz werden 3-mal wöchentlich in Dialysezentren oder zu Hause (Heimdialyse) in Abhängigkeit von der restlichen Nierenfunktion und der Körpergröße für jeweils 4-8 Stunden dialysiert. Bei der PD dient das Peritoneum mit einer Austauschfläche von ca. 1 m² als semipermeable Membran. Die Bauchhöhle dient als Behälter für das Dialysat, welches über einen Katheter instilliert wird. Als Spüllösung wird eine dem Elektrolytgehalt des Serums angepasste kaliumfreie Glukoselösung oder eine Lösung mit dem Glukosepolymer Icodextrin verwendet. Es existieren zwei PD-Varianten. Bei der kontinuierlichen ambulanten PD (CAPD) wird 4-5 mal pro Tag ein manueller Beutelwechsel mit jeweils 2-2,5 Litern Dialysat vorgenommen. Bei der kontinuierlichen zyklischen PD (CCPD), die meist als nächtliche intermittierende PD (NIPD) durchgeführt wird, werden mit Hilfe eines Zyklers 6 Zyklen mit einem Gesamtumsatz von 12-15 Litern Dialysat pro Nacht automatisch durchgeführt (Herold, 2006).

Im Jahre 2004/2005 betrug die Gesamtzahl an Dialysepatienten in der Bundesrepublik Deutschland 60.992, was einer Prävalenz von 998 Patienten pro einer Million Einwohner entsprach. Davon standen 87,8% der Patienten unter Hämodialysetherapie (HD), 7,3% der Patienten erhielten die Hämodiafiltration, 0,3% der Patienten die Hämofiltration und 4,6% der Patienten wurde mit der Peritonealdialyse behandelt. 26% aller Patienten, die einer Nierenersatztherapie bedurften, waren transplantiert.

Die absolute Zahl der dialysepflichtigen Neuerkrankungen betrug 16.027, woraus eine Inzidenz von 194 Patienten pro einer Million Einwohner errechnet werden konnte.

Im Vergleich zum Vorjahr stieg im Jahr 2004 die Prävalenz der dialysepflichtigen Menschen um 3,7%, die Inzidenz stieg um 3,3% an.

Die Erkrankungen, welche bei den Patienten zu einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz führten, waren in 23% der Fälle ein Diabetes mellitus Typ II, in 4% der Fälle ein Diabetes mellitus Typ I, in 20% eine Glomerulonephritis, in 15% eine vaskuläre Nephropathie, in 13% eine interstitielle Nephritis und in 7% eine zystische Nierenerkrankung. Bei den restlichen 18% war die Ursache unbekannt bzw. verschiedene Ursachen waren an der Entstehung der Niereninsuffizienz beteiligt.

Im Jahre 2004 verstarben 10.975 Patienten, die mit einem chronischen Nierenersatztherapieverfahren behandelt wurden. Die Haupttodesursachen waren kardiale und vaskuläre Erkrankungen (39,3% und 13,2%), gefolgt von Infektionen (17,5%). Mit steigendem Alter führten zunehmend kardiale Erkrankungen zum Tode.

Die Daten basieren auf einer freiwilligen Beteiligung von 1.070 Dialysezentren (90% aller Zentren) in Deutschland und wurden von der Institution QuaSi-Niere GmbH erhoben und ausgewertet (www.quasi-niere.de).

Die Sterblichkeit bei Patienten mit chronischer terminaler Niereninsuffizienz ist wesentlich höher als bei der Normalbevölkerung und wird hauptsächlich durch kardiovaskuläre Erkrankungen hervorgerufen (Covic et al., 2005; Foley et al., 1998; Locatelli et al., 2001 und 2004; Fried et al., 2005). Zur Zeit werden ca. 50% aller Todesfälle bei terminal niereninsuffizienten Patienten durch kardiovaskuläre Erkrankungen verursacht. Verglichen mit Kontrollpersonen ohne Nierenversagen, haben Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz gleichen Alters und gleichen Geschlechts ein 10- bis 20-fach höheres Risiko für myokardiale Ischämien und Infarkte. Junge Patienten und Diabetiker haben ein besonders hohes Risiko (Cohen et al., 2002; Locatelli et al., 2004). Verschiedene Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie, Hyperhomozysteinämie, Dyslipidämie, oxidativer Stress, Urämietoxine und Störungen im Kalziummetabolismus werden für die erhöhte Mortalität von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz verantwortlich gemacht (Bachmann et al., 1995; Block et al., 1998; Himmelfarb et al., 2002). Weiterhin stehen eine Erhöhung der Plasmaphosphatkonzentration, eine erhöhte Steifigkeit der Aorta und der zentralen Arterien sowie kalzifizierende urämische Veränderungen der Arteriolen in Zusammenhang mit der erhöhten Mortalität bei Dialysepatienten (Goldsmith et al., 2004). Außerdem wird eine erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems bei terminal niereninsuffizienten

Patienten für die Entwicklung einer Hypertonie und für die kardiovaskulären Komplikationen verantwortlich gemacht (Hausberg et al., 2002). Die vaskulären Komplikationen bei Patienten mit terminalem Nierenversagen werden unter anderem durch Atherosklerose und Arteriosklerose hervorgerufen. Atherosklerose und Arteriosklerose führen zu einer erhöhten Prävalenz und einem beschleunigten Beginn makrovaskulärer Komplikationen (Covic et al., 2005, Locatelli et al., 2004). Die Arteriosklerose bei Patienten mit terminalem Nierenversagen ist durch eine diffuse Hypertrophie der großen Arterien sowie eine vermehrte Steifigkeit der Arterienwände charakterisiert, vergleichbar mit einem beschleunigten Alterungsprozess. Durch die Arteriosklerose wird eine diffuse fibroelastische Intimaverdickung, ein erhöhter Kollagengehalt, ein Zerfall der elastischen Lamellen mit sekundärer Fibrose und Kalzifikation der Media, hervorgerufen. Wenn die Arteriosklerose generalisiert auftritt kommt es zu einer diffusen Hypertrophie und vermehrten Steifigkeit der Arterien. Epidemiologische Studien zeigten, dass arterielles Gefäßremodeling und eine erhöhte arterielle Steifigkeit ein unabhängiger Marker und Vorhersageparameter für das kardiovaskuläre Risikoprofil und die kardiale Mortalität bei terminal niereninsuffizienten Patienten ist (Cohen et al., 2002; Goldsmith et al., 2004).

Des weiteren tragen Störungen in der Kalziumhomeostase bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zu Veränderungen an den Gefäßwänden bei. So führen beispielsweise Ablagerungen von Kalzium in den arteriellen Gefäßwänden zu einer Verdickung der mittleren Gefäßschicht (Media) (Goldsmith et al., 2004). Kalzifikationen der Gefäße und eine damit verbundene vermehrte arterielle Steifigkeit sind unabhängige Vorhersageparameter für alle Ursachen der kardiovaskulären Mortalität bei Patienten mit chronischem Nierenversagen (Sigrist et al., 2006). Patienten mit terminalem Nierenversagen neigen zur Hyperkalzämie, erstens durch eine hohe Kalziumkonzentration im Dialysat, was eine positive Kalziumbilanz bewirken soll, um die Entstehung eines sekundären Hyperparathyreoidismus und einer renalen Osteopathie zu verhindern (Goldsmith et al., 2004), sowie zweitens durch die Einnahme oraler kalziumhaltiger Phosphatbinder. Mittlerweile konnte durch einige Studien gezeigt werden, dass kalziumhaltige Phosphatbinder die Kalzifikation der Koronararterien fördern. Sie sollten deshalb durch kalziumfreie Phosphatbinder, wie zum Beispiel Sevelamer, ersetzt werden (Goldsmith et al., 2004).

1.2 Funktion und Physiologie der Arterien

Arterien haben zwei unterschiedliche Funktionen, welche miteinander zusammenhängen. Erstens die Verteilungsfunktion, um das Blut in die Peripherie zu den Organen zu leiten, zweitens die Dämpfungsfunktion, um die Druckschwankungen, welche durch die stoßweise Herzaktion hervorgerufen werden, zu glätten (Goldsmith et al., 2004; O'Rourke et al., 2002; Pannier et al., 2005; Safar et al., 2003). Die Verteilungsfunktion der Arterien hängt vom Durchmesser der Arterien und von der Konstanz des mittleren Blutdruckes entlang des arteriellen Gefäßbaumes ab und kann bei gesteigertem Bedarf auf das fünf bis acht Fache erhöht werden. Diese Funktion kann aus funktionellen Gründen (die endothelabhängige Vasodilatation ist herabgesetzt bei Hypertonie, Herzinsuffizienz, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus) und aus strukturellen Gründen gestört sein. Es resultieren okklusive Veränderungen mit Ischämie bzw. Infarkt in peripheren Geweben. Dies wird durch atherosklerotische Veränderungen hervorgerufen, bei der es zur Plaquebildung der Intima kommt. Der Mechanismus ist komplex und beinhaltet atherogene Veränderungen wie Störungen im Lipidstoffwechsel, Thrombogenese und die Bildung von inflammatorisch wirkenden vasoaktiven Substanzen und Wachstumsfaktoren (Goldsmith et al., 2004; Safar et al., 2003).

Um dem peripheren Gewebe und den Organen ein kontinuierliches Sauerstoff- und Nährstoffangebot zu liefern, muss das arterielle Gefäßsystem die kardialen Pulsationen dämpfen und in einen gleichmäßigeren Blutfluss umwandeln. Diese Umwandlung wird in den proximalen Gefäßabschnitten vollzogen. Diese Dämpfungsfunktion wird auch als Windkesselfunktion der Aorta und der großen Gefäßen bezeichnet. Der Begriff des Windkessels kommt aus dem Bereich der Feuerwehr und entstand Mitte des 20. Jahrhunderts.

Das Windkesselsystem ist ein geschlossener hydraulischer Kreislauf, bestehend aus einem mit Luft gefüllten Behälter, einem starren Schlauch und einer druckerzeugenden handbetriebenen Wasserpumpe. Der Kreislauf ist bis auf den mit Luft gefüllten Behälter (Windkessel) mit Wasser gefüllt. Durch manuelles Pumpen wird Wasser stoßweise in den Windkessel befördert und komprimiert die sich darin befindende Luft. Da nur die Luft und nicht das Wasser komprimierbar ist, wird der wechselnde Luftdruck zu Steuerung der Wasserpumpe verwendet. Durch die komprimierte Luft wird das Wasser mit hohem Druck in den starren Schlauch befördert, so dass ein kontinuierlicher Fluss im Schlauch entsteht. Das Wasser kann nun zum Löschen eines Brandes benutzt

werden. Ähnlich wie im Windkessel wird in den zentralen Arterien Energie und Volumen in Abhängigkeit vom Schlagvolumen gespeichert (Izzo et al., 2001; O'Rourke et al., 2002).

Voraussetzung ist die Beibehaltung des systemischen Drucks durch den durch die Arteriolen erzeugten systemischen Widerstand. Während der Systole werden etwa 70-80% des Schlagvolumens im Windkessel der Aorta durch Dehnung der Gefäßwand gespeichert, 20-30% fließen systolisch weiter. Während der Diastole fließt das gespeicherte Blut in die Arterien ab und sorgt auf diese Weise für einen kontinuierlichen Blutfluss in den Kapillaren, und somit für eine reduzierte Herzarbeit, da das Herz nicht in jeder Systole die Blutsäule aus dem Stillstand heraus beschleunigen muss (Izzo et al., 2001). Die Effizienz der Windkesselfunktion hängt von den elastischen Eigenschaften der Gefäßwände und von der geometrischen Beschaffenheit der Arterien wie Durchmesser und Länge ab. Ein Maß der elastischen Eigenschaften ist die Compliance (C), die das Verhältnis aus der Veränderung des Arterienradius (ΔD) induziert durch einen Druckanstieg (ΔP) darstellt: $C = \Delta D / \Delta P$. Die Compliance fällt bei einem erhöhten Blutdruckniveau ab. Der reziproke Wert der Compliance wird in dieser Arbeit als arterielle Gefäßsteifigkeit definiert (Goldsmith et al., 2004; Izzo et al., 2001).

1.3 Pulswelle

Informationen über die Interaktion zwischen dem linken Ventrikel und den physikalischen Eigenschaften des arteriellen Systems können durch die quantitative Analyse der arteriellen Pulsdruckkurve gewonnen werden. Arterielle Pulswellen sind Druckwellen. Der aortale Pulsdruck wird durch den Auswurf des Schlagvolumens des linken Ventrikels, die dämpfende Kapazität bzw. Steifigkeit der Aorta und der großen Arterien sowie durch Pulswellenreflexionen moduliert. (Safar et al., 2003; Chemla et al., 1998; Izzo et al., 2001; Goldsmith et al., 2004). Die Geschwindigkeit der Pulswelle im Gefäßsystem ist größer als die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes. Die Pulswellengeschwindigkeit ist umso größer, je dicker und starrer die Gefäßwand und je kleiner der Gefäßradius ist. Durch Kontraktion des linken Ventrikels und Auswurf des Schlagvolumens in die Aorta entsteht die anterograde primäre Pulsdruckwelle. Die Pulswelle wird in periphere Gefäßabschnitte weitergeleitet, wobei sich ihre Kontur sowie ihre Größe verändert. Diese anterograd verlaufende Welle erreicht Gebiete mit erhöhtem Widerstand, was zu Reflexionen der Welle führt. Das Ausmaß der Reflexionen ist

proportional zum Ausmaß des lokalen Widerstands, welcher zu Peripherie hin zunimmt. Durch diese Pulswellenreflexionen kommt es zu einer deutlichen Amplitudenzunahme der Pulswelle. Besonders im Bereich der distalen Arterien und Arteriolen sowie an Gefäßabgängen entstehen Druckwellenreflexionen, welche retrograd zur Aorta ascendens und zum Herzen zurücklaufen und sich in ständiger Interaktion mit der primären Pulsdruckwelle befinden, so dass die endgültige Pulswellenform durch primäre und reflektierte Wellen generiert wird (Duprez et al., 2004). Dadurch wird eine zweite Erhebung in der Pulscurve sichtbar, die dikrote Welle genannt wird. Die Druckdifferenz zwischen dem ersten Gipfel und dem zweiten Gipfel, der dikroten Welle, wird als Augmentation bezeichnet (Nürnberger, 2005). Das zeitliche Zusammentreffen der primären und reflektierten Wellen hängt von der Pulswellengeschwindigkeit, der zurückgelegten Distanz der Druckwellen und der Dauer der ventrikulären Ejektion ab. Somit entstehen verschiedene Pulswellenmorphologien in unterschiedlichen Arterien als das Resultat eines lokalen Zusammenwirkens der primären und reflektierten Druckwellen an unterschiedlichen Entfernungen zum Herzen. (Safar et al., 2003; Chemla et al., 1998; Izzo et al., 2001; McVeigh, 2003; O'Rourke et al., 2002).

Bei jungen Menschen, deren Gefäße eine hohe Compliance und somit eine niedrige arterielle Steifigkeit aufweisen, kommt es unter physiologischen Bedingungen zu einer Reflexion der Pulswellen in den distalen Gefäßen während der Diastole. Diese in der Diastole zum Herzen zurücklaufenden reflektierten Pulswellen bewirken eine Erhöhung des arteriellen Füllungsdrucks sowie eine Erhöhung des koronaren Blutflusses. In der Systole kommt es in den zentralen Arterien zu einem kleinen Druckanstieg bei einem relativ hohen Volumenanstieg, da diese Gefäße das stoßweise aus dem linken Ventrikel ausgeworfene Schlagvolumen durch Dehnung „speichern“ und in der Diastole weitergeben. Individuen deren zentrale Arterien eine hohe Compliance bzw. niedrige Steifigkeit aufweisen, haben einen relativ engen Pulsdruck (Differenz zwischen systolischem und diastolischem Druck). Die Effekte der ausgewogenen Blutdruckverhältnisse in Systole und Diastole bewirken eine niedrige aortale Wandspannung und einen niedrigen Arbeitsaufwand des linken Ventrikels (Izzo et al., 2001).

1.4 Definition, Messung und Pathophysiologie der arteriellen Gefäßsteifigkeit

Eine exakte Begriffserläuterung der arteriellen Steifigkeit existiert nicht. Die arterielle Steifigkeit hängt von der Elastizität der Gefäße, vom Schlagvolumen des linken Ventrikel und vom Blutfluss ab (Glasser et al., 1997). Faktoren, die sich von der arteriellen Steifigkeit ableiten, sind zum Beispiel die Compliance, die Pulswellengeschwindigkeit und der Augmentations-Index. Diese Faktoren können mittels Pulswellenanalyse erfasst werden. Die Pulswelle lässt sich nichtinvasiv über der Arteria radialis messen (Rietzschel et al, 2001). Ein Anstieg der Gefäßsteifigkeit der Arterien verändert die Pulswellenmorphologie durch unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen.

Ein Mechanismus ist die Beförderung einer erhöhten Druckwelle bei jedem Herzschlag aus dem linken Ventrikel in das arterielle System. Da die Aorta und zentralen Arterien die pulsatile Druckwelle aufgrund einer vermehrten Steifigkeit nicht mehr dämpfen können, kommt es zu einem Anstieg des systolischen Druckes und des Pulsdruckes. Die steifen zentralen Gefäße können in der Systole nur einen geringen Teil des Schlagvolumens speichern, so dass kein ausreichend großes Volumen zu Verfügung steht um den diastolischen Druck ausreichend aufrechtzuerhalten. Kompensatorisch kommt es zu einer vermehrten distalen Vasokonstriktion um den peripheren Druck in der Diastole aufrechtzuerhalten. Die vermehrte distale Vasokonstriktion verstärkt die Pulswellenreflexionen und erhöht wiederum den systolischen Blutdruck.

Ein weiterer Mechanismus, welcher zur vermehrten Pulswellenreflexion führt, ist der Anstieg der Pulswellengeschwindigkeit. Die Zunahme der Pulswellengeschwindigkeit führt zu einer früheren Rückkehr der reflektierten Wellen in Richtung des Herzens, im Vergleich zu einem arteriellen System mit uneingeschränkter Compliance. Die reflektierenden Abschnitte der distalen Kompartimente scheinen vom Prinzip her näher an der Aorta ascendens zu sein, so dass die reflektierten Wellen früher entstehen und somit auch mit der primären Welle früher interferieren. Folglich erreichen diese früh reflektierten Wellen die zentralen Arterien während der Systole und nicht während der Diastole, und verändern den systolischen Teil der aortalen Druckkurve, was auch zu einer Erhöhung des systolischen Blutdrucks und des Pulsdrucks führt (O'Rourke et al., 2002). Es kommt zu einer Amplitudenzunahme der Pulswelle, da die primär anterograd verlaufende Pulswelle mit den reflektierten Pulswellen interferiert. Außerdem erzeugt

ein hoher Pulsdruck proportional hohe Reflektionen, und die reflektierten Wellen bewirken wiederum eine erhöhte kardiale Nachlast. Diesbezüglich ergeben sich hämodynamische Konsequenzen. Eine vermehrte Steifigkeit der Arterien hat einen negativen Einfluss auf die linksventrikuläre Funktion durch eine Erhöhung der myokardialen Nachlast mit Induktion einer Hypertrophie des linken Ventrikels, Erhöhung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs und Beeinträchtigung der ventrikulären Ejektionsleistung, was auf Dauer zu einer Linksherzinsuffizienz führen kann. Der dadurch resultierende erhöhte systolische Druck und Pulsdruck, die erhöhte Pulswellengeschwindigkeit sowie die dadurch verstärkten und früher zur Aorta zurückkehrenden Wellenreflexionen führen ihrerseits wiederum zu einer gesteigerten Gefäßbelastung und beschleunigen die degenerativen Arterienwandschädigungen. Eine Zunahme der Steifigkeit des arteriellen Gefäßsystems führt auf Dauer zu einer Schädigung der Endorgane. Die Begründung dafür liegt in der Annahme, dass Gefäße mit hoher arterieller Steifigkeit den pulsatilen Blutfluss nicht in einen gleichmäßigen Blutfluss umwandeln können (Glasser et al., 1997). Eine Zunahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit ist folglich nicht nur ein Merkmal für eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität, sondern trägt ihrerseits wiederum zur Steigerung der kardiovaskulären Mortalität bei und unterhält einen *Circulus vitiosus* (Glasser et al.; 1997; Cohn, 2006; Izzo et al., 2001; Safar et al., 2003; Mun et al., 2002; Goldsmith et al., 2004; McVeigh, 2003).

Der oben aufgeführte Sachverhalt erklärt die Tatsache, dass der systolische Blutdruck in den industrialisierten westlichen Ländern stetig zusammen mit dem Alter ansteigt, wohingegen der diastolische Blutdruck bis zum 55. Lebensjahr ansteigt und im zunehmenden Lebensalter abfällt (Izzo et al., 2001; Beltran et al., 2001).

1.5 Pathologie der Arterienwand

Veränderungen der Arterienwand werden oft mit dem unspezifischen Begriff Atherosklerose beschrieben. Zwei unterschiedliche Prozesse sind in diesem Begriff vereinigt: die Arteriosklerose und die Atheromatose, und werden im Folgenden näher beschrieben.

Atheromatose: Die Atheromatose wird durch eine vaskuläre Entzündung, eine Dysfunktion von Endothelzellen sowie eine Infiltration der Arterienwand von Makrophagen und Leukozyten mit nachfolgender Oxidation von Low-Density-Lipoproteinen (LDL) hervorgerufen. Dieser Prozess ist anfangs reversibel, wird

allerdings im Laufe der Zeit durch eine Imbalance zwischen vasokonstriktiven Substanzen wie Angiotensin II und vasodilatatorischen Substanzen wie Stickstoffmonoxid (NO) zunehmend irreversibel, wobei es zu einer Kalzifikation und Narbenbildung der Gefäßwand kommt (Cockcroft & Wilkinson, 2002). Daraus resultiert eine Zunahme der Wanddicke. Klinisch bleibt die Atheromatose lange symptomlos, in den Spätstadien kommt es zur Plaqueruptur mit Freisetzung von thrombogenesefördernden Substanzen wie Kalzium und Kollagen. Dies führt zu lokaler Okklusion, Embolie, Ischämie und im schlimmsten Fall zum plötzlichen Tod.

Arteriosklerose: Der Begriff Arteriosklerose definiert einen ubiquitären, altersabhängigen, nichtokklusiven, diffusen, nichtinflammatorischen Prozess, welcher zu einer Versteifung, Dilatation und Ausleerung der Aorta und der großen Gefäße führt. Das pathologische Charakteristikum ist eine nichtatheromatöse, einheitliche Versteifung der Media der Arterienwand mit Hypertrophie der glatten Gefäßmuskelzellen (Cohn et al., 2006). Die mechanische Belastung der Aorta und der zentralen Arterien durch das stoßweise aus dem linken Ventrikel ausgeworfene Schlagvolumen bewirkt eine Fragmentation und den Verlust von Elastin. Die Gefäßwand besteht zu einem zunehmenden Anteil aus Strukturproteinen wie Kollagen, was zu einer Fibrose und Verdickung der Media führt. Durch diese Umbauprozesse nimmt die arterielle Gefäßsteifigkeit zu, es resultiert ein erhöhter systolischer Druck sowie ein erhöhter Pulsdruck. Eine kardiale Hypertrophie, eine vaskuläre Hypertrophie sowie eine Dysfunktion der Endorgane stellen Komplikationen der Arteriosklerose dar (Izzo et al., 2001; Cohn et al., 2006).

Therapie von Patienten mit Arteriosklerose: Die bisherige Auffassung, Arteriosklerose sei ein irreversibler Prozess, hat sich im Verlauf der letzten Jahre geändert. Der Zustand der Gefäßwand kann als ein Gleichgewicht zwischen Wachstumsprozessen, wie Hypertrophie und Hyperplasie, und Involutionsprozessen, wie Atrophie und Apoptose, beschrieben werden (Cockcroft & Wilkinson, 2002). Wenn eine Arteriosklerose besteht, können die Wachstumsprozesse, die über Angiotensin II vermittelt werden, als pathologisch angesehen werden, da sie zu einer exzessiven Anreicherung von Matrixproteinen wie Kollagen und zu einer Hypertrophie von glatten Gefäßmuskelzellen führen. Daher haben beispielweise Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) günstige Effekte auf die Pathophysiologie der Arterienwände. Eine langjährige ACE-Hemmer-Therapie kann daher die arterielle Steifigkeit der großen Arterien wesentlich verbessern (Izzo et al., 2001).

Es sind noch viele Studien nötig, um herauszufinden, welche Therapie zur Prävention des Gefäßumbaus am effektivsten ist. Zur Zeit ist eine suffiziente Blutdruckeinstellung ein wichtiges therapeutisches Ziel. Die arterielle Steifigkeit hängt vom Dehnungsdruck und der Wandspannung der Arterien ab. Somit können Medikamente, welche die akuten und chronischen Einflüsse des sympathischen Nervensystems und des Renin-Angiotensin-Systems auf die Gefäße zu reduzieren vermögen, die normale Arterienfunktion schützen und bestehende Schäden sogar revidieren (Izzo et al., 2001).

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die arterielle Steifigkeit bei dialysepflichtigen chronisch niereninsuffizienten Patienten Stadium 5 näher untersucht, da diese Patientengruppe wesentlich häufiger von kardiovaskulären Komplikationen betroffen ist als die Durchschnittsbevölkerung (Covic et al., 2005; Foley et al., 1998; Locatelli et al., 2001; Pannier et al., 2005). Schon chronisch niereninsuffiziente Kinder und junge Erwachsene unter Dialysetherapie weisen koronare Gefäßkalzifikationen im Sinne einer Arteriosklerose auf (Eifinger et al. 2000; Goodman et al., 2000). Die Gefäßsteifigkeit der Arterien ist bei chronisch niereninsuffizienten Patienten deutlich erhöht (London et al., 2001). Bei diesen Patienten weisen insbesondere die Gefäßwände großer Arterien arteriosklerotische Prozesse und eine eingeschränkte Dehnbarkeit auf, was zu einer erhöhten systolischen Druckbelastung und konsekutiv zu einer linksventrikulären Hypertrophie des Herzens führt. Dies steht in engem Zusammenhang mit dem erhöhten kardiovaskulären Erkrankungsrisiko und der Sterblichkeit der chronisch niereninsuffizienten Patienten.

1.6 Untersuchung und Beurteilung des arteriellen Gefäßzustandes bezüglich kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität

Untersuchungen des arteriellen Gefäßzustandes als Screeningmaßnahme werden seit der Entwicklung der Blutdruckmessung durchgeführt. Unglücklicherweise wurde die Blutdruckmessung langjährig als einzige Untersuchung zur Einschätzung des vaskulären Risikoprofils und der Morbidität eingesetzt und behinderte somit die Entwicklung von Methoden, welche in der Lage sind, den Arterienzustand direkter und genauer zu beurteilen (Cohn et al., 2006; Safar et al., 2003). Mittlerweile ist man zunehmend zu der Erkenntnis gekommen, dass eine Erhöhung des Blutdrucks zwar ein Kennzeichen von Arterienveränderungen sein kann, sie besitzt jedoch nur eine geringe Aussagekraft bezüglich des Gefäßzustandes und steigt erst an, wenn pathologische

Arterienwandprozesse weit fortgeschritten sind. Strukturelle Veränderungen der Aorta, die mit einem hohen Pulsdruck und systolischen Druck einhergehen, sind späte Manifestationen der Arteriosklerose und ungenaue Indikatoren der Arterienwandschädigung. Daher wurden verschiedene nichtinvasive Methoden entwickelt, um eine bessere Beurteilung von Arterienwandveränderungen im Hinblick auf arteriosklerotische Prozessen zu erhalten. Es scheint wichtig zu sein zu erkennen, dass die Arteriosklerose eine systemische Gefäßerkrankung mit strukturellen und funktionellen Abnormalitäten der gesamten Gefäßwand ist. Biologische Prozesse, welche beispielweise durch die aortale Pulswellengeschwindigkeit (PVW) beurteilt werden können, liefern prognostische Informationen, welche im Bezug auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit den Informationsgehalt der traditionellen Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Blutdruck, Cholesterin, Diabetes mellitus und Nikotinabusus übersteigen (Beltran et al., 2002; Cohn et al., 2006). Die Entwicklung von nichtinvasiven sensitiven Methoden, welche die frühen Stadien von Gefäßwandschäden sensitiv und spezifisch erfassen können, hat einen präventiven Nutzen, um bei betroffenen Hochrisikopatienten eine frühe und effektive Therapie einleiten zu können (Safar et al., 2003). Da vaskuläre Veränderungen durch endotheliale Dysfunktion besonders kleine Gefäße distal der Aorta stark beeinflussen, könnte die Untersuchung dieser kleinen Arterien Gefäßveränderungen im Anfangsstadium früher aufdecken (Cohn, 2006; Izzo et. al, 2001).

Zuerst wurde der diastolische Blutdruck als der beste Parameter zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos angesehen, später sah man den systolischen Blutdruckwert bei Patienten über 50 Jahren als besonders informativ an. Außerdem scheint der Pulsdruck ein unabhängiger Marker des kardiovaskulären Risikos zu sein, besonders bezüglich der Entwicklung eines Myokardinfarktes und einer chronischen Herzinsuffizienz (Safar et al., 2003). Eine erhöhte Gefäßsteifigkeit ist ein guter Marker für okkulte atheromatöse Veränderungen (Cohn, 2006; Wilkinson et al., 1998). Die Bewertung der arteriellen Steifigkeit mittels Pulswellenanalyse könnte eine verlässliche Risikoeinschätzung liefern (Wilkinson et al., 1998). In letzter Zeit konnte durch zahlreiche Studien gezeigt werden, dass die Beurteilung der Arterienwandintegrität durch Nachweis einer verminderten Dämpfungsfunktion der großen Arterien ein unabhängiger Vorhersageparameter für zukünftige kardiovaskulärer Ereignisse ist (McVeigh, 2003).

Heute existieren mehrere Ansatzpunkte, die als Grundlage für die Entwicklung unterschiedlicher Verfahren zur Erfassung der elastischen Eigenschaften des arteriellen Systems dienen.

Die Entscheidung, welches das beste Verfahren ist, um die arterielle Steifigkeit zu beurteilen, hängt unter anderem von der klinischen Fragestellung ab. Da eine erhöhte Steifigkeit der Aorta ein Marker für fortgeschrittene Gefäßveränderungen ist, lässt sie sich eher heranziehen, um die Morbidität der folgenden fünf bis zehn Jahren abzuschätzen. Wenn man Gefäßveränderungen früh erkennen möchte, um eine präventive Therapie einzuleiten, sollte man Untersuchungsverfahren zur Beurteilung der kleinen Gefäße sowie der Endothelfunktion heranziehen. Wenn man eine effektive medikamentöse Therapie einleiten und deren Erfolg einschätzen möchte, welche unabhängig vom Blutdruckniveau ist, sollte man ein Untersuchungsverfahren heranziehen, welches den Funktionszustand der kleinen Arterien beurteilen und gleichzeitig Veränderungen durch eine entsprechende Pharmakotherapie nachweisen kann. Außerdem sollte das Verfahren wegen der in der klinischen Praxis wünschenswerten regelmäßigen Anwendung zudem kostengünstig, einfach, schnell und reproduzierbar durchführbar sein (Glasser et al., 1997). Im Folgenden werden einige Verfahren vorgestellt (Cohn et al., 2006; Izzo et al., 2001).

Pulswellenanalyse mittels der Applanationstonometrie

Die Pulswelle kann zuverlässig und einfach durch moderne Tonometer, die ein piezoelektrisches Element enthalten, erfasst werden. Ursprünglich wurden diese Tonometer zur Messung des intraokularen Druckes entwickelt (O'Rourke et al., 2001). Die Pulswellenanalyse liefert Informationen über den Zustand des arteriellen Gefäßsystems unter der Annahme, dass vaskuläre Abnormalitäten einen systemischen Prozess darstellen, der die Funktion und Struktur des gesamten arteriellen Systems beeinflusst. Durch Analyse der Pulswelle kann die Pulswellengeschwindigkeit, die arterielle Gefäßsteifigkeit sowie der Augmentations-Index ermittelt werden (Weber et al., 2004). Eine erhöhte Steifigkeit der kleinen Gefäße kann durch Vasokonstriktion oder durch strukturelle Veränderungen hervorgerufen werden. Eine erhöhte Steifigkeit der kleinen Gefäße erhöht das Ausmaß und das zeitliche Zusammentreffen der reflektierten Wellen, dies kann visuell in der späten Systole sowie durch Computeranalyse des diastolischen Druckabfalls nachgewiesen werden. Die Compliance der kleinen Gefäße

hat hohe Aussagekraft über den Zustand des arteriellen Gefäßsystems, unabhängig von Alter und Blutdruck (Cohn, 2006).

Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit (PWV)

Die Pulswellengeschwindigkeit repräsentiert die Geschwindigkeit der Pulswelle von der Arteria carotis bzw. vom Aortenbogen zur Arteria femoralis (Cohn, 2006). Um die Dehnbarkeit und Steifigkeit von Aorta und proximalen Arterien zu beurteilen, scheint die Pulswellengeschwindigkeit eine der bisher besten und meistgenutzten Methoden zu sein. Sie korreliert gleichsinnig mit der Steifigkeit der großen Arterien und verhält sich folglich gegenläufig zur Compliance der großen Arterien. Die Pulswellengeschwindigkeit steigt im Alter, bei Hypertonie und bei Nierenversagen an (Pannier et al., 2005). Bisher wurde sie vor allem herangezogen, um Effekte auf die Gefäße durch vasoaktive Substanzen und antihypertensive Medikamente zu beurteilen (Izzo et al., 2001). Mittlerweile konnte anhand einiger Studien nachgewiesen werden, dass die PWV bei Hypertonikern mit einem deutlich erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist (Baulmann, 2005). Im Hinblick auf die Entwicklung eines Herzinfarktes und eines ischämischen Insults scheint die Pulswellengeschwindigkeit besonders aussagekräftig zu sein (Millasseau et al., 2002; Pannier et al., 2005). Auch bei chronisch niereninsuffizienten Patienten im Stadium 5 ist die PWV ein guter Vorhersageparameter im Bezug auf Herzkreislauferkrankungen (London et al., 2001; Pannier et al., 2005; Blacher et al., 2003; Locatelli et al., 2004). Ein Nachteil stellt die starke Abhängigkeit der Pulswellengeschwindigkeit von der Höhe des Blutdrucks sowie eine ausgeprägte Varianz bei unterschiedlichen Individuen durch Unterschiede in deren Gefäßanatomie dar, so dass ein Vergleich der arteriellen Steifigkeit unterschiedlicher Personen oft nicht möglich ist (Izzo et al., 2001; Pannier et al., 2005). Außerdem kann sie nur langjährige strukturelle Veränderungen nachweisen (Cohn et al., 2006) und schlecht zwischen strukturellen und funktionellen Veränderungen unterscheiden (Pannier et al., 2002).

Bestimmung des systolischen Augmentations-Index

Reflektierte Wellen bestimmen die Morphologie der systolischen Pulskontur, des systolischen Druckpeaks der Aorta und der kardialen Nachlast. Die systolische Pulskontur der Aorta setzt sich aus einer anterograd verlaufenden und einer reflektierten Welle zusammen. Die anterograde Welle bildet den ersten Gipfel der systolischen Pulswelle, die reflektierte Welle bildet den zweiten Gipfel der systolischen

Pulswelle. Die Druckdifferenz zwischen beiden Gipfeln wird als Augmentation bezeichnet. Der Augmentations-Index ist ein Maß für den Einfluss der reflektierten Pulswellen auf den aortalen Blutdruck und kann durch Pulswellenanalyse einfach und nichtinvasiv bestimmt werden (Nürnberg, 2005). Durch den Augmentations-Index lässt sich die zentrale Wellenform aus der korrespondierenden peripheren Wellenform rekonstruieren und Informationen über die kardiale Nachlast gewinnen (Izzo et al., 2001). Die Pulswelle wird über der Arteria radialis gemessen. Nach sphygmanometrischer Blutdruckmessung zur Pulswelleneichung kann die aortale Pulswellenkontur mit Hilfe eines speziellen Gerätes rekonstruiert werden. Der Augmentations-Index errechnet sich aus dem Verhältnis des Augmentations-Drucks zum Pulsdruck. Der Augmentations-Druck stellt die Größe des spätsystolischen Peaks zwischen der ersten und zweiten Kerbe der aortalen Pulswelle darstellt. Der Augmentations-Index wird in Prozent angegeben (London et al., 2001). Er korreliert eng zum kardiovaskulären Risiko und hat eine gute prädiktive Aussagekraft bezüglich der kardiovaskulären Mortalität. (Weber et al., 2004; Izzo et al., 2001, Safar, 2005). London et al. konnten im Jahre 2001 in einer Studie mit chronisch niereninsuffizienten Patienten im Stadium 5 nachweisen, dass der Augmentations-Index ein guter Marker zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikoprofils dieser Patienten darstellt. Dieser Index erlaubt allerdings keine Aussagen über die arterielle Compliance und er variiert beispielsweise sehr durch Applikation vasoaktiver Substanzen und unter verschiedenen physiologischen Bedingungen, wie zum Beispiel mentalem Stress (Izzo et al, 2001).

Das modifizierte Windkesselmodell

Das oben erwähnte Windkesselmodell kann nicht ohne Modifikation als Modell des arteriellen Systems verwendet werden, da man das Schlagvolumen nicht ohne weiteres aus der arteriellen Pulskontur ableiten kann. Grund dafür sind die reflektierten Wellen, welche zu Verzerrungen der Pulskontur führen (Chemla et al., 1998; Izzo et al, 2001). Außerdem kann das einfache Windkesselmodell nicht auf das periphere Gefäßsystem übertragen werden, da es die Morphologie der peripheren Pulskontur nicht reproduzieren kann (Izzo et al, 2001). Es wurde das modifizierte Windkesselmodell entwickelt, welches eine wahrheitsgetreuere Reproduktion der Pulskontur liefert als das einfache Windkesselmodell. Dieses modifizierte Modell beschreibt den diastolischen Kurvenverlauf der Druckkurve gut, so dass daraus die Compliance der großen (C1) und

der kleinen Gefäße (C2) abgeleitet werden kann. In der vorliegenden Arbeit wird dieses Modell zur Bestimmung arterieller Gefäßeigenschaften herangezogen.

Das modifizierte Windkesselmodell liefert allerdings nur indirekte Informationen über die korrespondierende Pulswellengeschwindigkeitswelle (Izzo et al., 2001) sowie den Augmentations-Index (Chemla et al., 1998). Schwierigkeiten in der Anwendung dieses Modells bestehen in der Annahme, die Windkesselkomponenten würden eine anatomische und physiologische Einheit repräsentieren. Die Annahme, dass C1 die Compliance der proximalen bzw. der großen Gefäße und C2 die Compliance der distalen bzw. der kleinen Gefäße repräsentiert, wurde bisher experimentell nur in einer kleinen Zahl von Arbeiten validiert. C2 hängt stark vom systemischen Gefäßwiderstand ab und liefert somit auch Informationen über die Intensität der Vasokonstriktion.

1.7 Ursachen für eine erhöhte arterielle Gefäßsteifigkeit

Die arterielle Compliance, die arterielle Steifigkeit und Dehnbarkeit hängen vom Verhalten der spezifischen strukturellen Elemente der Arterienwand ab, im Speziellen von der Gefäßmuskulatur, Elastin und Kollagen. Diese Elemente halten den Druck und die Ausdehnung der Gefäßwand auf unterschiedlichen Stufen (Izzo et al., 2001). Strukturelle Gefäßveränderungen, wie zum Beispiel die Fragmentation von Elastin, eine erhöhte Zahl von Kollagenfaserquerverbindungen und Veränderungen auf zellulärer Ebene bei Endothelzellen und glatten Muskelzellen führen zu einer Zunahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit (Blacher et al., 1999; Guerin et al., 2001; Groothoff et al., 2002; Wilson et al., 2001).

Durch zunehmendes Alter und unter dem Einfluss klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren (Hypertonie, Diabetes, Fettstoffwechselstörungen, Nikotinabusus, Niereninsuffizienz etc.) kommt es zu einer progredienten Zunahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit bzw. zu einer progredienten Abnahme der Compliance.

Auch bei terminal niereninsuffizienten Patienten unter Peritonealdialysebehandlung sind kardiovaskuläre Erkrankungen wesentlich höher als im Vergleich zur Normalbevölkerung. Lange wurde angenommen, die Peritonealdialysebehandlung würde den Blutdruck normalisieren sowie ein bestehendes niedriges Blutdruckniveau stabilisieren. In einer großen multizentrischen Studie wurde jedoch gezeigt, dass Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz Stadium 5 unter Peritonealdialyse eine hohe Prävalenz bezüglich einer Hypertonie haben und dass eine antihypertensive medikamentöse

Therapie bei vielen dieser Patienten nicht zu einer ausreichenden Einstellung des Blutdrucks führte (Cocchi et al.,1999).

2 FRAGESTELLUNG

Die Gefäßsteifigkeit der Arterien stellt einen charakteristischen Marker für die Intaktheit der Gefäßwand in vivo dar. Die arterielle Gefäßsteifigkeit steigt mit zunehmendem Alter an und ist gleichermaßen bei Patienten mit Hypertonie, Diabetes mellitus und Atherosklerose erhöht (Glasser et al., 1997; Cockcroft & Wilkinson, 2002). Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz spielen vaskuläres Remodelling, Gefäßhypertrophie, verminderte Gefäßcompliance und Gefäßkalzifikation eine wesentliche Rolle (Goldsmith et al., 2004), was zu einer zunehmenden Steifigkeit der Arterien führt (Pannier et al., 2005). Diese Patienten haben eine deutlich erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität im Vergleich zur Gesamtbevölkerung.

In diesem Zusammenhang sind neue Methoden zur Bestimmung arterieller Gefäßeigenschaften wünschenswert. Durch das gemeinsame Anwenden neuer Methoden mit bekannten diagnostischen Methoden könnte man ein besseres Risikoprofil erstellen und therapeutische Maßnahmen bei betroffenen Patienten optimieren.

Aus diesem Sachverhalt ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Inwieweit erfasst die Applanationstonometrie an der Arteria radialis funktionelle Veränderungen, so dass pathophysiologische Zusammenhänge von Arterienwandveränderungen durch Untersuchungen von Gefäßelastizitäten deutlich gemacht werden?
2. Kann bei dialysepflichtigen chronisch niereninsuffizienten Patienten Stadium 5 der arterielle Gefäßzustand nichtinvasiv und reproduzierbar durch Messen der arteriellen Gefäßsteifigkeit mittels der Applanationstonometrie beurteilt werden?
3. Lassen sich mit Hilfe der Applanationstonometrie Unterschiede der Gefäßsteifigkeit zwischen chronisch niereninsuffizienten Patienten Stadium 5 und nieren-gesunden Personen feststellen?
4. Welche Faktoren haben Einfluss auf die mit dem Applanationstonometer an der Arteria radialis gemessene arterielle Gefäßsteifigkeit?
5. Erfasst die Applanationstonometrie Unterschiede zwischen chronisch niereninsuffizienten Patienten Stadium 5 unter Peritonealdialyse (CAPD) und unter Hämodialyse?

3 MATERIALIEN

Applanationstonometer	HDI/PulseWave™CR-2000 Research CardioVascular Profiling System; Hersteller: HDI Hypertension Diagnostics, Inc., Eagen Minnesota, USA
Nitroglycerin:	Nitrolingual N-Spray; Applikationsform: 0,4mg/Hub; Hersteller: G.-Pohl Boskamp GmbH & Co.
SphygmoCor System	Pulse Wave Velocity System, PWV/Blood Pressure Analysis System BPAS, Hersteller: AtCor, West Ryde, Australia
Sphygmomanometer:	aneroides Sphygmomanometer; Gerätetyp: Sanimed; Hersteller: Boso Germany

4 METHODEN

4.1 Applanationstonometrie

Die Messung der Gefäßcompliance bzw. der arteriellen Steifigkeit erfolgte mit einem HDI/Pulsewave Research CardioVascular Profiling Instrument (Model CR-2000) entsprechend den Empfehlungen des Herstellers (Hypertension Diagnostics) (Abbildung 1).

Um die Pulswelle der Arteria radialis zu erhalten benötigt man den systolischen und diastolischen Blutdruckwert. Dieser wurde mit einer mit dem Gerät verbundenen Blutdruckmanschette oszillometrisch gemessen. Ein Software-Algorithmus bestimmte den systolischen, mittleren und diastolischen Druck sowie die Herzfrequenz durch diese oszillometrische Methode. Der Pulsdruck ermittelte sich als Differenz zwischen dem systolischen und diastolischen Druck in mmHg.

Die Pulswellen wurden durch einen speziellen Sensor erhalten, in dem sich ein piezoelektrisches Element und ein Stromkreis zur Verstärkung des Wellensignals befand. Der Sensor wurde mittels einer Halterung an der volaren Seite des Handgelenks des Probanden fixiert, so dass er sowohl die longitudinale Achse der Arteria radialis erfassen konnte, und gleichzeitig senkrecht über der Arterie an der Stelle der stärksten tastbaren Pulsation angebracht werden konnte. Um die Signalqualität zu optimieren, musste der Sensor mit mäßigem Druck an dieser Stelle aufgesetzt werden, so dass der Sensor möglichst engen Kontakt zur Arterie hatte. Durch eine gewinkelte

Gefäßkompartimenten (C2 in ml/mmHg x 100) beschrieben werden. Das Volumenfassungsvermögen findet sich vorwiegend in den großen Arterien, welche sensitiv gegenüber Alterungsprozessen sind, und die reflektierenden Phänomene finden sich vorwiegend in den kleinen Gefäßen, welche besonders sensitiv gegenüber Hypertonie, Diabetes mellitus und Atherosklerose sind (Glasser et al.; 1997; Arnett et al., 2001; Finkelstein & Cohn, 1992; McVeigh et al., 1999; Rietzschel et al., 2001). Die Werte von C1, C2 und SVR wurden aus den Mittelwerten aller Pulswellen während der Messperiode von 30 Sekunden berechnet. Die arterielle Steifigkeit der großen (S1) und kleinen Gefäße (S2) wurde als reziproker Wert der Compliance der großen (C1) und kleinen Gefäße (C2) definiert.

Das Schlagvolumen (SV) wurde anhand des Alters (in Jahren), der Herzfrequenz (HR, Schläge pro Minute), Körperoberfläche (KÖF in m²) und der Herzauswurfzeit (cardiac ejection time, CET in ms, bestimmt aus der Radialispulswelle) nach folgender Formel berechnet:

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

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

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

Der Schlagvolumenindex berechnete sich aus Schlagvolumen (SV) dividiert durch die Körperoberfläche. Das Herzzeitvolumen berechnete sich nach der Formel:

$$(\text{CO in L/min}) = (\text{SV}) \times (\text{HR}) \times 1000.$$

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

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

Die Ermittlung des Augmentations-Index erfolgte applanationstonometrisch mit dem SphygmoCor System (Pulse Wave Velocity System, PWV / Blood Pressure Analysis System, BPAS) entsprechend den Empfehlungen des Herstellers (AtCor). Der Augmentations-Index wird aus dem Verhältnis des Pulsdruckes des zweiten diastolischen Gipfels zum ersten systolischen Gipfel der Pulswelle kalkuliert und repräsentiert die Stärke des Druckes der reflektierten arteriellen Pulswellen auf die primäre anterograd verlaufende Pulswelle (Hayward et al., 2002). Da der Aug-

mentations-Index ein durch zahlreiche Studien gesicherter Parameter ist, um die arterielle Gefäßsteifigkeit zu beurteilen (Woodman et al., 2005; Brown, 1999), wurde er herangezogen, um die Aussagekraft der Werte der arteriellen Steifigkeit der großen (S1) und der kleinen Gefäße (S2) vergleichend zu beurteilen.

4.2 Funktionelle Tests

4.2.1 Eiswasserversuch und Nitroglycerinversuch

Mit der Applanationstonometrie wurden unter dem Einfluss von Kälte bzw. nach sublingualer Nitroglyceringabe Gefäßmessungen durchgeführt um zu überprüfen, ob eine kurzfristige Vasokonstriktion bzw. Vasodilatation mit dieser Methode nachgewiesen werden kann. Bei gesunden Individuen lässt sich eine Zunahme der arteriellen Steifigkeit durch das Eintauchen einer Hand in Eiswasser provozieren. Dies kann man durch eine Veränderung der Pulswellenform, welche am kontralateralen Arm abgeleitet wird, nachweisen. Die Steifigkeitszunahme ist nach Beendigung dieses äußeren Reizes schnell reversibel. Der Kältereiz führt zu einem Anstieg des zweiten Gipfels der Pulswelle (dikrote Welle) im Vergleich zur Pulswellenkontur ohne Beeinflussung von außen. Pathophysiologisch führt die Kälte zu einer Aktivierung des Sympathikus mit einer daraus resultierenden arteriolären Vasokonstriktion, einem erhöhten arteriellen Widerstand sowie einem Blutdruckanstieg. Dies bewirkt eine Zunahme der Pulswellengeschwindigkeit, welche zum Anstieg des zweiten Pulswellengipfels führt, da die Pulswelle schneller in der Peripherie reflektiert wird. Des Weiteren werden durch den Anstieg des peripheren Widerstands die peripheren reflektierenden Gefäßbereiche näher zum Herzen und zu den zentralen Arterien verlagert, was sich ebenfalls in der Pulswellenkontur widerspiegelt (Mun et al., 2002).

Die sublinguale Nitroglyceringabe führt durch Aktivierung der Guanylatcyclase in den Gefäßmuskelzellen mit Bildung des second messenger cyclisches Guanosinmonophosphat (cGMP) aus Guanosintriphosphat (GTP) zur Relaxation der glatten Muskulatur und damit zur Vasodilatation (Karow & Lang, 2001). Dadurch kommt es zu einer verminderten Steifigkeit der kleinen peripheren Arterien und zu einer Reduktion der Pulswellenreflexionen. Außerdem nimmt nach Nitroglyceringabe der mittlere arterielle Druck ab und die Pulswellengeschwindigkeit verlangsamt sich (Pauca et al., 2005).

4.2.2 Schellong-Test

Bei 42 Patienten wurden Schellong-Tests durchgeführt. Ein Schellong-Test ist eine Kreislauffunktionsprüfung durch Messen von Puls und Blutdruck im Liegen und Stehen. Zum Zeitpunkt der Pulswellenmessung und Datenerhebung im Rahmen des Schellong-Tests befanden sich die Patienten in stationärer Behandlung. Die Durchführung des Schellong-Tests vollzog sich folgendermaßen. Während einer Ruhephase von 30 Minuten wurden bei den liegenden Patienten drei bis sechs Messungen mit der Applanationstonometrie durchgeführt. Anschließend erfolgten Messungen im Abstand von einer Minute am frei stehenden Patienten für sieben bis 10 Minuten. Abschließend erfolgte eine erneute Messung im Liegen. Physiologisch ist ein Absinken des systolischen Blutdruckwertes um weniger als 10 mmHg bei gleichbleibendem oder leicht ansteigendem diastolischen Wert sowie eine leichte Pulsfrequenzzunahme. Ein Blutdruckabfall um mehr als 20 mmHg systolisch und 10 mmHg diastolisch bei gleichzeitiger Beschwerdesymptomatik im Sinne einer orthostatischen Dysregulation gilt als pathologisch. (Herold, 2006; Roche Lexikon Medizin, 5.Auflage).

4.2.3 Mikroneurographie des Nervus peroneus

Durch die Mikroneurographie des Nervus peroneus unter Ruhebedingungen und während eines Eiswasserversuchs konnte eine Registrierung der postganglionären Aktivität sympathischer Nervenfasern erfolgen. Die Mikroneurographie erfasst durch intraneurale Messung die Zahl der Entladungen sympathischer Nervenfasern pro Minute. Durch die zusätzliche Bestimmung der arteriellen Steifigkeit der großen (S1) und der kleinen Gefäße (S2) mit der Applanationstonometrie konnten Zusammenhänge zwischen dem Grad der Aktivität des sympathischen Nervensystems und dem Grad der arteriellen Gefäßsteifigkeit untersucht werden (Hausberg et al., 2002). In der vorliegenden Arbeit wurden bei zwei Probanden 7 Messungen unter Ruhebedingungen und während des Eiswasserversuchs mit der Mikroneurographie des Nervus peroneus und der gleichzeitigen Bestimmung der arteriellen Gefäßsteifigkeit durchgeführt.

4.3 Charakterisierung der Patienten und Probanden

Zur Datenerfassung wurde bei jedem Patienten ein standardisierter Bogen ausgefüllt. Dieser Bogen beinhaltete Informationen über die renale Grunderkrankung, Dialyse-

dauer, kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, die aktuelle Medikation, Nikotin- und Alkoholkonsum sowie den Labordaten.

An den Untersuchungen nahmen 40 gesunde Kontrollpersonen (25 Männer, 15 Frauen) und 31 hämodialysepflichtige Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (21 Männer, 10 Frauen) teil. Die Ermittlung des Augmentations-Index erfolgte bei 52 gesunden Kontrollpersonen (32 Männer, 20 Frauen). Als „gesunde Kontrollpersonen“ wurden nierengesunde Personen ohne eine bekannte Herzkreislauferkrankung ausgewählt. Die hämodialysepflichtigen Patienten befanden sich alle im Stadium 5 der chronischen Niereninsuffizienz nach der National Kidney Foundation. Der Blutdruck wurde bei den gesunden Personen zu drei Zeitpunkten in sitzender Position nach einer Ruhepause von 10 Minuten gemessen. Bei den hämodialysepflichtigen Patienten wurden die Blutdruckwerte vor der Dialyse ermittelt. Die mittlere Dauer der Hämodialysepflichtigkeit betrug 25 ± 9 Monate (Mittelwert \pm SEM). Die Ursache des terminalen Nierenversagens war bei 6 Patienten eine diabetische Nephropathie, bei 8 Patienten eine Nephrosklerose, bei 6 Patienten eine chronische glomeruläre Nephritis und bei 11 Patienten eine unbekannte Ursache. Alle 31 Patienten wurden dauerhaft drei mal pro Woche für 4 Stunden dialysiert. Die Blutflussraten betragen 250 bis 300 ml/min, die Dialysatflussraten betragen 500 ml/min, die Dialysatleitfähigkeit betrug 135 mS. Die Dialysatlösungen enthielten als Puffer Bikarbonat. Das Standarddialysat enthielt 1,75 mmol/l Kalzium. Die Kt/V-Werte (die Summe des Plasmavolumens, welches vom Harnstoff bereinigt wird dividiert durch das Harnstoffverteilungsvolumen) wurde mittels der folgenden Formel berechnet: $Kt/V = -\ln(R - 0,03) + 4 - 3,5 \times R \times UF/W$; R=Plasmaharnstoffgehalt vor/nach Dialyse; UF=filtriertes Volumen (Liter); W=Gewicht nach Dialyse (Daugirdas et al., 1993). Die mittleren Kt/V-Werte betragen $1,24 \pm 0$. Die Untersuchungen wurde von der Ethikkommission genehmigt und alle daran beteiligten Personen gaben schriftliche Einverständniserklärungen ab.

Die arterielle Steifigkeit wurde außerdem bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz Stadium 5 gemessen, die als Nierenersatztherapieverfahren mit der kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse (CAPD) behandelt wurden. Es erfolgte eine Erstmessung sowie eine weitere Messung nach 12 Monaten, wobei gleichzeitig Daten über die aktuellen Blutwerte, die aktuelle Medikation sowie die Grundkrankheit und eventuelle Nebenerkrankungen erhoben wurden. Die Ursache des terminalen Nierenversagens bei der Erstmessung war bei 3 Patienten eine diabetische Nephropathie, bei einem Patient eine Glomerulonephritis, bei zwei Patienten Zysten-

nieren sowie bei 13 Patienten eine andere bzw. unbekannte Ursache. Bei der ersten Messung wurden 19 Patienten untersucht (10 Männer, 9 Frauen), bei der Messung nach 12 Monaten 10 Patienten (7 Männer, 3 Frauen), zwei Patienten waren verstorben, ein Patient war inzwischen nierentransplantiert, zwei hatten den Wohnort gewechselt und die restlichen vier Patienten konnten aus anderen Gründen nicht nachgemessen werden.

4.4 Statistik

Alle Daten wurden als Mittelwerte \pm SEM angegeben. Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen wurden mittels des nicht-parametrischen Wilcoxon-Mann-Whitney Test ermittelt. Die Reproduzierbarkeit der Daten wurde durch Bland-Altman Plots dargestellt, um die prozentualen Unterschiede zwischen 2 Messungen im Vergleich zum Mittelwert von zwei Messungen aufzuzeigen. Zusammenhänge zwischen den Parametern wurden durch nicht-parametrische Spearman-Korrelationen dargestellt. Die Analysen wurden mit der GraphPad Prism Software (Version 3.0, GraphPad Software, San Diego, CA) oder der SPSS Software (8.0.0, SPSS Inc., Chicago, IL) durchgeführt. Alle Statistiken waren zweiseitig. Ein p-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

5 ERGEBNISSE

5.1 Funktionelle Tests

Als erstes wurden Messungen durchgeführt, um zu überprüfen, inwieweit die Applanationstonometrie an der Arteria radialis funktionelle Veränderungen erfasst, so dass pathophysiologische Zusammenhänge von Arterienwandveränderungen durch Untersuchungen von Gefäßelastizitäten deutlich gemacht werden.

5.1.1 Eiswasserversuch und Nitroglycerinversuch

Um zu überprüfen, ob die Pulswellenmessungen mit der Applanationstonometrie Veränderungen der arteriellen Steifigkeit der kleinen Gefäße (S2) bzw. des Arterientonus zuverlässig erfassen, wurden Messungen bei gesunden Kontrollpersonen durchgeführt. Es wurde an einem Arm der Sensor und die Manschette angebracht, auf der kontralateralen Seite wurde die Hand in Eiswasser eingetaucht um eine Vasokonstriktion zu provozieren. Durch das Eiswasser stieg die arterielle Steifigkeit der kleinen Gefäße (S2) bzw. der Arterientonus als Ausdruck einer Vasokonstriktion signifikant von 10 ± 1 mmHg/ml auf 20 ± 7 mmHg/ml an ($n=6$; $p < 0,05$). Zu einem anderen Zeitpunkt wurde bei denselben Personen eine Vasodilatation mittels sublingualer Nitroglyceringabe (2 Hübe; 0,4 mg Glyceroltrinitrat/Hub) provoziert. Wie in Abbildung 2 graphisch dargestellt, registrierten die anschließend durchgeführten Messungen eine Reduktion von S2 bzw. des Arterientonus von 10 ± 1 mmHg/ml auf 7 ± 1 mmHg/ml ($n=6$; $p < 0,01$).

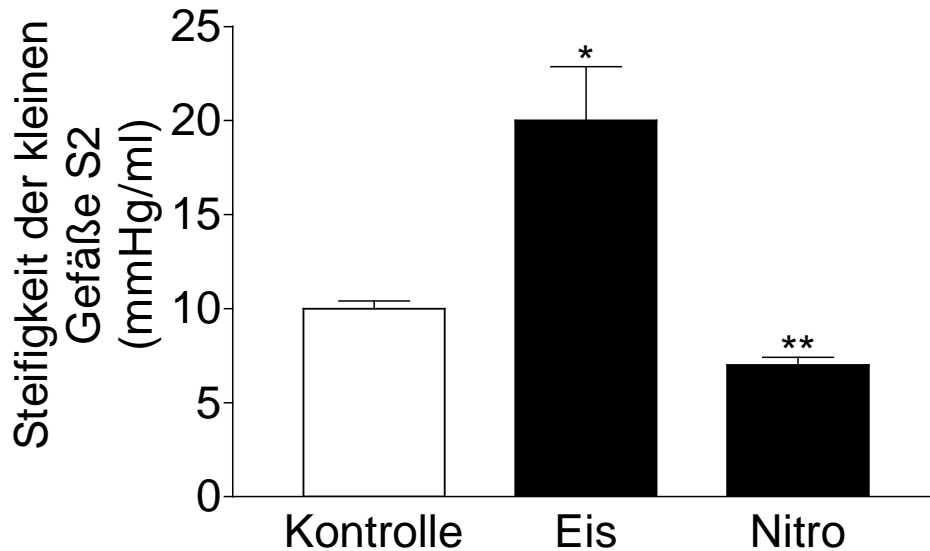


Abbildung 2: Darstellung von Vasokonstriktion und Vasodilatation mit der Applanationstonometrie.

Die Abbildung zeigt die graphische Darstellung der Mittelwerte \pm SEM der arteriellen Steifigkeit der kleinen Gefäße (S2), die nach dem Eintauchen der Hand in Eiswasser (Eis) ($n=6$; $*p<0,05$) sowie nach Nitroglyceringabe (Nitro) ($n=6$; $**p<0,01$) gemessen wurden und mit den Messungen ohne äußere Einflüsse (Kontrolle) verglichen wurden.

5.1.2 Schellong-Test

Mit der Applanationstonometrie wurden außerdem während eines Schellong-Tests Messungen bei 42 Personen (17 Frauen, 25 Männer), deren Durchschnittsalter 63 Jahre betrug, durchgeführt. Die Charakterisierung dieser Patienten ist in Tabelle 1 dargestellt. Diese Personen litten alle an einer kardiovaskulären und/oder renalen Erkrankung (Hypertonie, Diabetes mellitus, terminale Niereninsuffizienz) und befanden sich zum Zeitpunkt der Messung und Datenerhebung in stationärer Behandlung.

Ergebnisse

Tabelle 1: Klinische Charakteristika von 42 Patienten, bei denen ein Schellong-Test durchgeführt wurde. Die Daten sind als Mittelwerte \pm SEM dargestellt. Der Body mass-Index wurde folgendermaßen berechnet: Gewicht [kg] / (Größe [m])².

Parameter	
Alter (Jahre)	63 \pm 3
Männer/Frauen	25/17
Größe (cm)	169 \pm 1
Gewicht (kg)	76 \pm 2
Körperoberfläche (m ²)	1,86 \pm 0,03
Body mass - Index (kg/m ²)	26,8 \pm 0,9

Der systolische und der diastolische Blutdruck zeigten keine signifikante Veränderung während des gesamten Schellong-Tests. Der Pulsdruck zeigte nach dem Aufstehen keine Veränderung, stieg allerdings am Ende im Liegen signifikant von 58,6 \pm 1,7 mmHg auf 60,6 \pm 2,7 mmHg an ($p < 0.001$). Die Herzfrequenz stieg von 73 \pm 1/min im Liegen auf 80 \pm 2/min im Stehen an ($p < 0.001$). Am Ende fiel die Herzfrequenz im Liegen auf 73 \pm 3/min ab ($p < 0.001$, $n = 42$) (Abbildung 3). Diese Ergebnisse sind mit einer normalen orthostatischen Kreislaufreaktion vereinbar, die definiert ist als ein Absinken des systolischen Blutdruckwertes um weniger als 10 mmHg bei gleichbleibendem oder leicht ansteigendem diastolischen Wert sowie eine leichte Pulsfrequenzzunahme (Herold, 2006; Roche Lexikon Medizin, 5.Auflage).

Ergebnisse

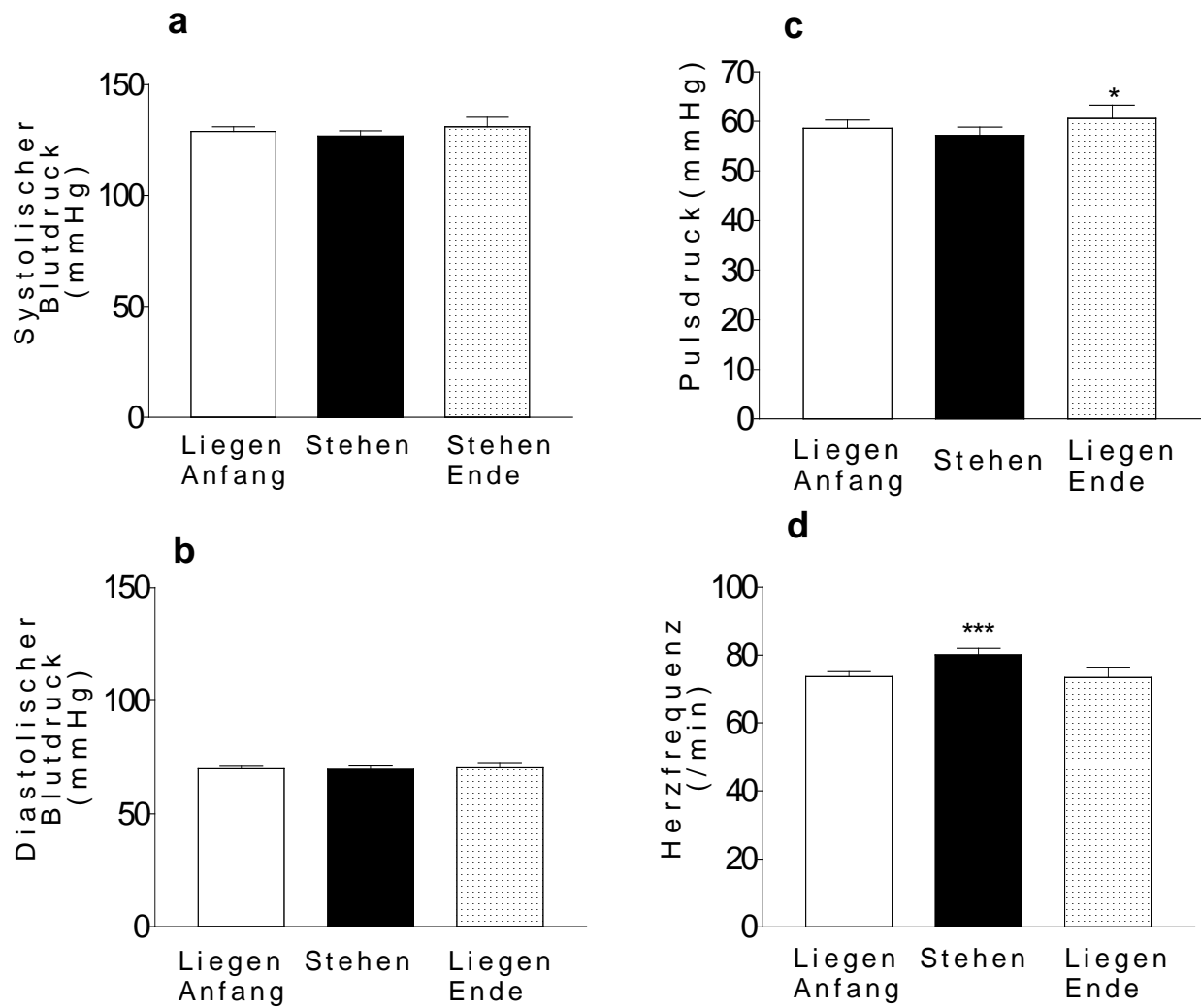


Abbildung 3: Darstellung der Werte des systolischen und diastolischen Blutdrucks (a und b), des Pulsdruckes (c) sowie der Herzfrequenz (d) während eines Schellong-Tests.

Die Graphik zeigt die Mittelwerte \pm SEM der gemessenen Werte welche zuerst im Liegen, dann im Stehen und abschließend im Liegen mit dem HDi/PulseWave™CR-2000 Research Cardio-Vascular Profiling System erfasst wurden. (* $p < 0,001$, *** $p < 0,001$, $n=42$).

Weiterhin wurden die Werte der arteriellen Steifigkeit der großen Gefäße (S1) und der kleinen Gefäße (S2) sowie das Schlagvolumen bei diesen 42 Patienten im Rahmen des Schellong-Tests bestimmt (Abbildung 4). S1 und S2 zeigten einen signifikanten Anstieg im Stehen verglichen zu den Werten im Liegen. Das Schlagvolumen fiel nach dem Aufstehen signifikant ab und stieg am Ende im Liegen wieder auf das Anfangsniveau an.

Die arterielle Steifigkeit der großen Gefäße (S1) stieg von $1,12 \pm 0,06$ mmHg/ml im Liegen auf $1,35 \pm 0,09$ mmHg/ml im Stehen an ($p < 0,01$). Am Ende fiel S1 im Liegen auf $1,06 \pm 0,08$ mmHg/ml ab ($p < 0,01$).

Die arterielle Steifigkeit der kleinen Gefäße (S2) stieg von $24,61 \pm 1,43$ mmHg/ml im Liegen auf $36,54 \pm 3,81$ mmHg/ml im Stehen an ($p < 0,001$). Am Ende fiel S2 auf $26,75 \pm 2,65$ mmHg/ml ab ($p < 0,01$).

Das Schlagvolumen fiel von $64,0 \pm 1,7$ ml im Liegen auf $50,5 \pm 2,4$ ml im Stehen ab ($p < 0,001$). Am Ende stieg das Schlagvolumen im Liegen auf $62,7 \pm 3,0$ ml an ($p < 0,001$).

Ergebnisse

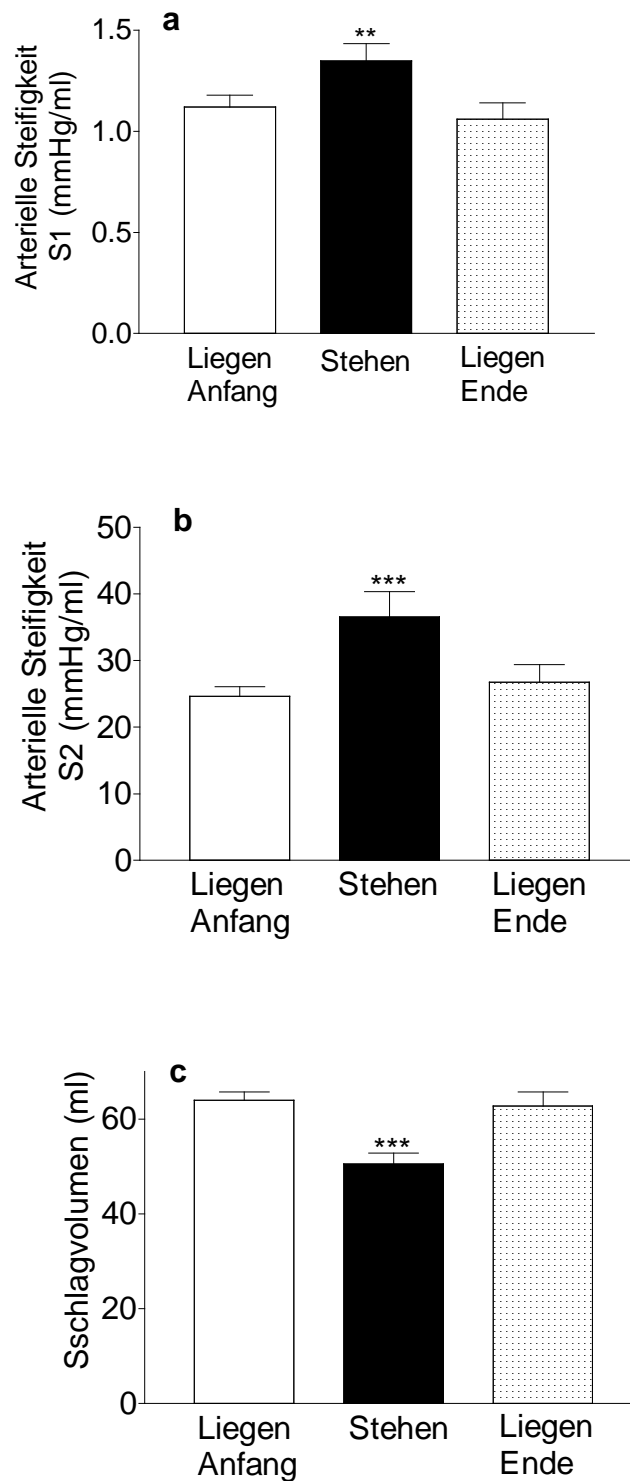


Abbildung 4: Darstellung der Werte der arteriellen Steifigkeit der großen Gefäße (S1) (a), der kleinen Gefäße (S2) (b) und des Schlagvolumens (c) während eines Schellong-Tests.

Die Graphik zeigt die Mittelwerte \pm SEM der gemessenen Werte, welche zuerst im Liegen, dann im Stehen und abschließend im Liegen mit dem Applanationstonometer erfasst wurden. (** $p < 0,01$ bzw. *** $p < 0,001$, $n = 42$)

Abbildung 5 zeigt die Pulswellen eines Probanden, die während des Schellong-Tests aufgezeichnet wurden. Es sind vier Pulswellen dargestellt, die erste wurde ermittelt während der Proband lag, die folgenden beiden während der Proband stand, und die letzte nachdem sich der Proband wieder im Liegen befand. Die erste im Stehen gemessene Pulswelle zeigte im Vergleich zur Pulswelle im Liegen einen steileren Kurvenabfall des ersten Gipfels mit tieferem (späteren) Beginn der dikroten Welle. Weiterhin wies die dikrote Welle im Stehen eine ausgeprägtere Amplitude im Vergleich zur dikroten Welle im Liegen auf. Wie in der zweiten im Stehen abgebildeten Pulswelle ersichtlich ist, gingen diese Veränderungen während der Proband einige Minuten stand langsam wieder zurück und die Pulswellenform nahm zunehmend wieder die Kontur der anfangs im Liegen gemessenen Pulswelle an. Dies zeigt, wie sich der Kreislauf an die veränderte Körperposition adaptiert. Nachdem sich der Proband am Ende des Schellong-Tests wieder hingelegt hatte, hatte die Pulswelle wieder annähernd die Form der ersten im Liegen gemessenen Welle. Diese Veränderung der Pulswellenform zwischen liegender und stehender Körperposition ist durch eine Zunahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit zu erklären. Da die Pulswellen in der Peripherie im Stehen vermehrt reflektiert werden kommt es zu einer Erhöhung der dikroten Welle.

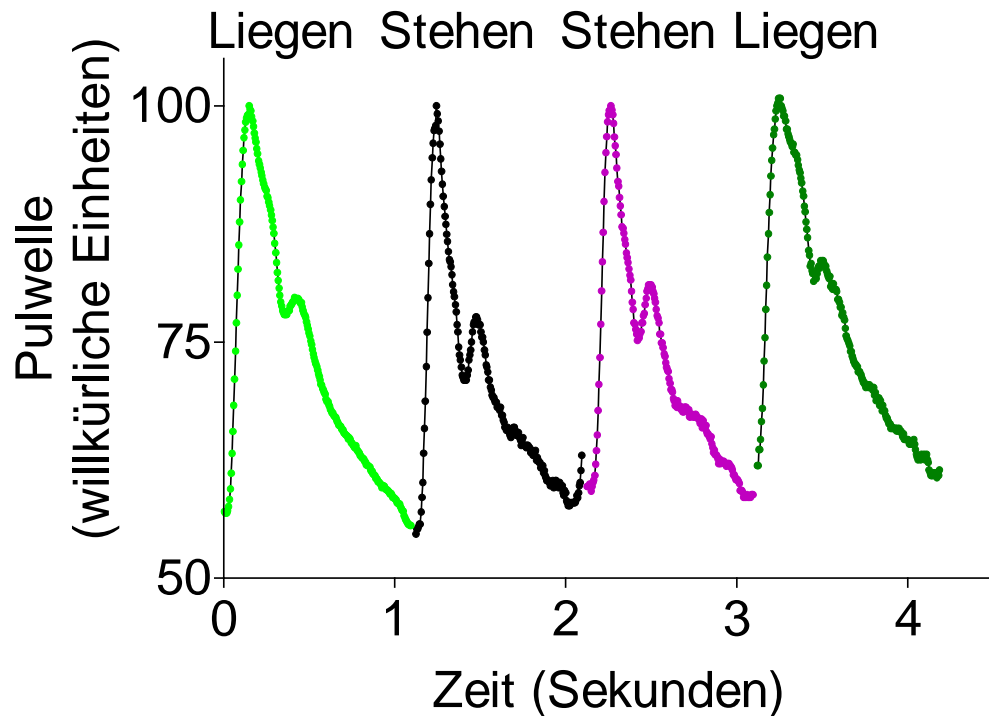


Abbildung 5: Darstellung von vier Pulswellen eines Probanden während des Schellong-Tests.

5.1.3 Mikroneurographie des Nervus peroneus

In Zusammenarbeit mit Herrn Professor Dr. Hausberg, Münster, wurde untersucht, ob eine Korrelation zwischen der Sympathikus-Aktivität und den gemessenen Werten für die arterielle Steifigkeit der großen Gefäße (S1) oder arterielle Steifigkeit der kleinen Gefäße (S2) besteht. Dazu wurden wiederholte Messungen bei 2 Probanden unter Ruhebedingungen und während des Eiswasserversuchs durchgeführt. Die Aktivität sympathischer Nervenfasern wurde durch Erfassung der Zahl der Entladungen pro Minute mittels der intraneuralen Mikroneurographie durchgeführt. Gleichzeitig wurde die arterielle Gefäßsteifigkeit mittels der Applanations-tonometrie erfasst. Wie in Abbildung 6 graphisch veranschaulicht ist, korrelierte die arterielle Steifigkeit der großen Gefäße (S1) nicht signifikant mit der Zahl der Entladungen der sympathischen Nervenfasern ($r=0,61$; $p=0,17$; $n=7$). Die arterielle Steifigkeit der kleinen Gefäße (S2) hingegen korrelierte signifikant mit der Entladungsanzahl der sympathischen Nervenfasern ($r=0,86$; $p=0,02$; $n=7$), was auf eine Abhängigkeit des Tonus der glatten Gefäßmuskulatur der kleinen Arterien vom sympathischen Nervensystem hinweist.

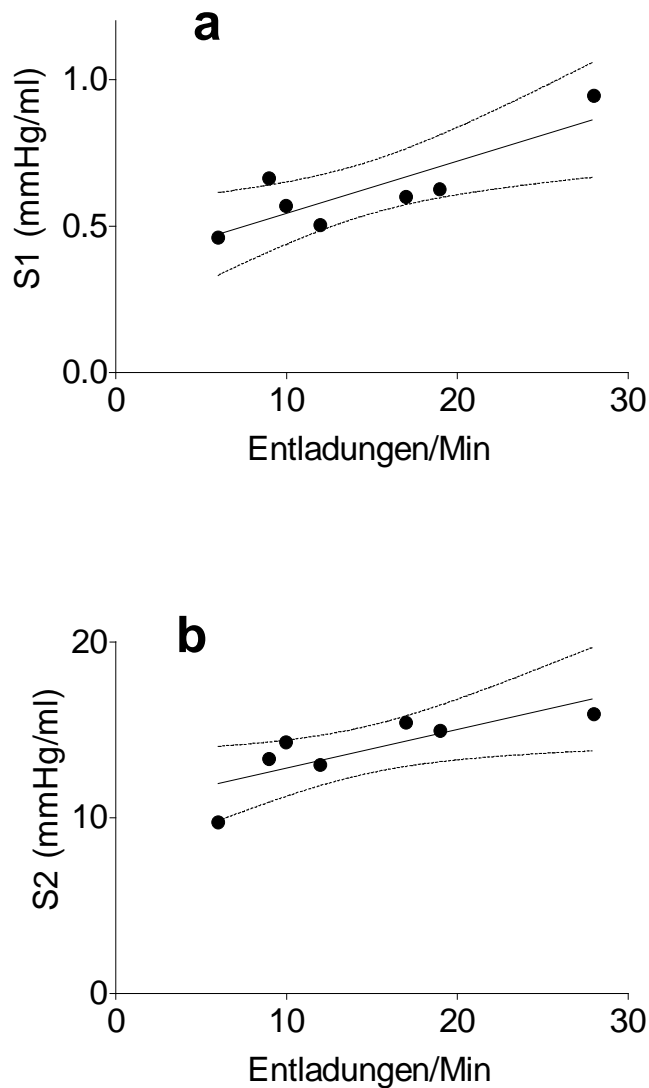


Abbildung 6: Korrelation der mikroneurographisch am Nervus peroneus erfassten Aktivität des sympathischen Nervensystem mit der arteriellen Steifigkeit der großen (S1) (a) und der kleinen Gefäße (S2) (b).

Die Darstellung zeigt Spearman-Korrelationen mit Regressions-Linien und 95% Konfidenz-Intervall.

a: $r=0,61$; $p=0,17$; $n=7$ Messungen

b: $r=0,86$; $p=0,02$; $n=7$ Messungen

5.2 Überprüfung der Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit der mit der Applanationstonometrie erhaltenen Werte der arteriellen Gefäßsteifigkeit

Es wurde weiterhin untersucht, ob bei dialysepflichtigen chronisch niereninsuffizienten Patienten Stadium 5 der arterielle Gefäßzustand nichtinvasiv und

reproduzierbar durch Messen der arteriellen Gefäßsteifigkeit mittels der Applanationstonometrie beurteilt werden kann.

Bei Hämodialysepatienten mit einem arteriovenösen Shunt bzw. einem Kunststoffshunt wurde die Blutdruckmanschette am selben Arm wie der Sensor angelegt, um den Dialysezugang in seiner Funktion nicht zu gefährden. Um auszuschließen, dass die ipsilaterale oder kontralaterale Position der Blutdruckmanschette zum Sensor einen negativen Einfluss auf die Messergebnisse der Arteriensteifigkeit (S1 und S2) hatte, wurden bei gesunden Kontrollpersonen Messungen durchgeführt, bei denen die Manschette sowohl am selben Arm wie der Sensor als auch am anderen Arm angebracht wurde.

Die Ergebnisse für S1 und S2 wurden anschließend miteinander verglichen und wie in Abbildung 7 ersichtlich ist, ergab sich eine gute Korrelation der Ergebnisse von S1 und S2, ob die Manschette nun am seitengleichen oder kontralateralen Arm wie das Applanationstonometer angelegt wurde. Die Daten zeigten eine signifikante Korrelation der Ergebnisse von S1 und S2 (Spearman-Korrelation, $r=0,81$, $p<0.0001$, und $r=0,87$, $p<0.0001$; $n=27$). Die Messungen konnten also bei Hämodialysepatienten mit Hämodialyseshunt, bei denen Sensor und Blutdruckmanschette am selben Arm angebracht werden mussten, zuverlässig durchgeführt werden.

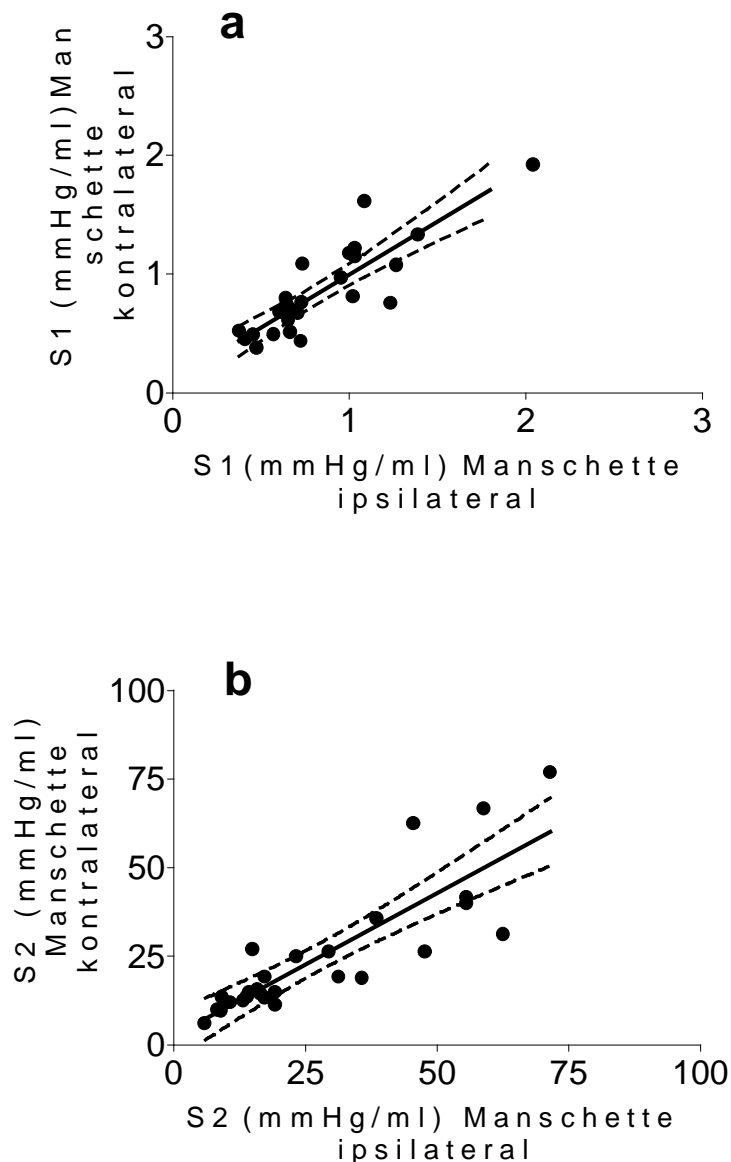


Abbildung 7: Einfluss der Blutdruckmanschettenposition auf die Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit.

Die Anbringung der Blutdruckmanschette im Bezug zum Applanationstonometer (ipsilateraler / kontralateraler Arm) hatte auf die Messergebnisse der arteriellen Steifigkeit der großen Gefäße (S1) und der kleinen Gefäße (S2) keinen Einfluss. Die Werte sind als Spearman-Korrelation mit Regressions-Linien und 95% Konfidenz-Intervall dargestellt.

a: S1: $r=0,81$; $p<0.0001$; $n=27$

b: S2: $r=0,87$; $p<0.0001$; $n=27$

Weiterhin wurden zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit der mit der Applanationstonometrie erhaltenen Messergebnisse mehrere Messungen in Folge durchgeführt, wobei sowohl Sensor als auch Blutdruckmanschette zwischen den Messungen komplett abgebaut und nach einem Zeitintervall von 5 Minuten wieder angelegt

Ergebnisse

wurden. Bei 31 chronisch niereninsuffizienten Patienten Stadium 5 wurde die arterielle Steifigkeit der großen (S1) und der kleinen Gefäße (S2) gemessen und die erhaltenen Werte anschließend analysiert. Es wurden Spearman-Korrelationen zwischen der ersten und zweiten Messung von S1 ($r=0,78$; $p<0,0001$) und S2 ($r=0,63$; $p=0,0002$) bei diesen Patienten erstellt. Wie in Abbildung 8, a-d dargestellt, zeigte sich eine verlässliche kurzfristige Reproduzierbarkeit.

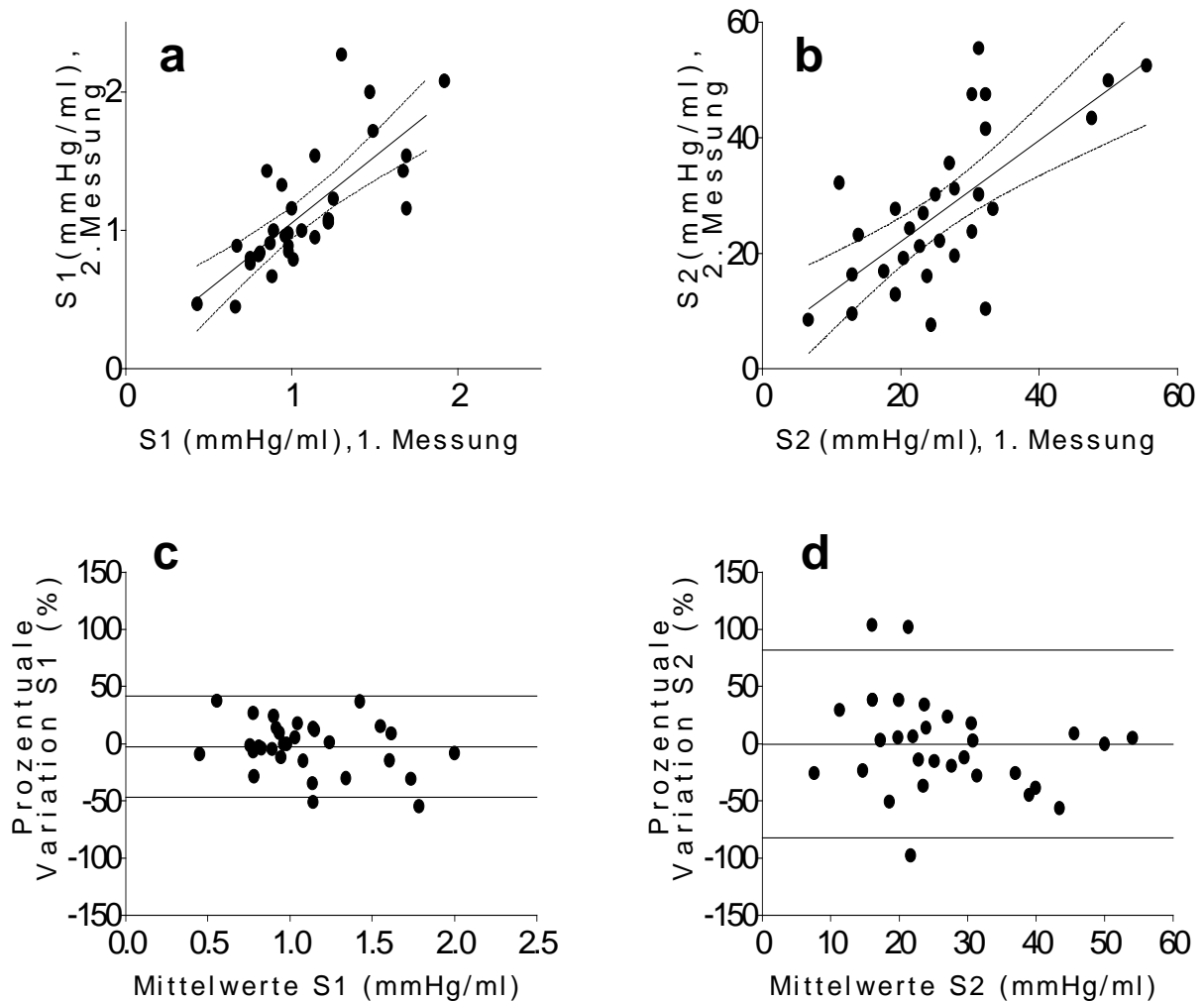


Abbildung 8: Darstellung der kurzfristigen Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit der Messergebnisse der arteriellen Gefäßsteifigkeit der großen (S1) und der kleinen Gefäße (S2).

a und b: Darstellung von Spearman-Korrelationen (S1: $r=0,78$; $p<0,0001$; $n=31$) und S2: $r=0,63$; $p=0,0002$; $n=31$); **c und d:** Darstellung von Bland-Altman Plots. Die Linien stellen den Mittelwert bzw. Mittelwert $\pm 1,96$ x Standardabweichung der prozentualen Variation dar. ($p<0,0001$).

Anschließend wurde überprüft, ob die arterielle Steifigkeit der großen (S1) und kleinen Gefäße (S2) auch nach einem Zeitraum von 24 Stunden zuverlässig mit der

Applanationstonometrie ermittelt werden konnten. Hierfür wurden Messungen bei Dialysepatienten an zwei aufeinander folgenden Tagen durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Messungen sind in Abbildung 9 dargestellt. Die arterielle Steifigkeit der großen (S1) und kleinen Gefäße (S2) korrelierte an zwei aufeinander folgenden Tagen zuverlässig miteinander (Spearman-Korrelation: $r=0,45$, $p=0,001$; und $r=0,55$, $p=0,001$; $n=31$).

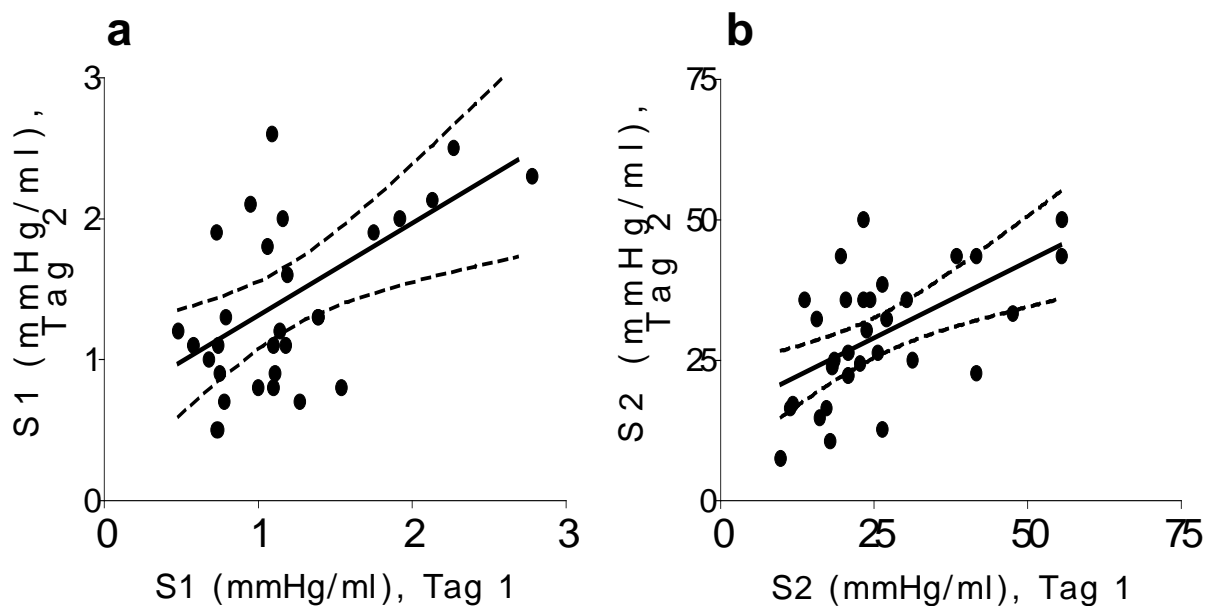


Abbildung 9: Darstellung der Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse von S1 (a) und S2 (b) in einem Zeitraum von 24 Stunden.

Die Spearman-Korrelationen zeigen die zuverlässige Erfassung der Daten an zwei aufeinanderfolgenden Tagen (S1: $r=0,45$, $p=0,001$; S2: $r=0,55$, $p=0,001$; $n=31$). Auf der X-Achse sind die Werte der arteriellen Gefäßsteifigkeit der großen (S1) bzw. der kleinen Gefäße (S2) der ersten Messung (Tag 1) aufgetragen. Auf der Y-Achse sind die Werte die Werte von S1 bzw. S2 der 2. Messung (Tag 2), welche nach einem Zeitintervall von 24. Stunden gemessen wurden, aufgetragen. Regressions-Linien und 95% Konfidenz-Intervall sind dargestellt.

Zusammenfassend demonstrierten die Untersuchungen, dass weder die Lage der Blutdruckmanschette zum Sensor, noch das Ab- und Anlegen des Tonometers in einem kurzen Zeitraum von 5 Minuten und einem langen Zeitraum von 24 Stunden einen negativen Einfluss auf die Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit der Messergebnisse der arteriellen Steifigkeit der großen (S1) und der kleinen Gefäße (S2) zu haben scheint.

Weiterhin wurden Reproduzierbarkeit und Zuverlässigkeit der mit der Applanationstonometrie erfassten Werte der arteriellen Gefäßsteifigkeit durch Berechnung des Variationskoeffizienten genauer überprüft. Der Variationskoeffizient ist definiert als die relative Standardabweichung, das heißt die Standardabweichung dividiert durch

den Mittelwert und wird in Prozent angegeben. Da der Variationskoeffizient keine Einheit besitzt, kann man Variablen mit unterschiedlichen Einheiten miteinander vergleichen. Wie in Abbildung 10 ersichtlich ist, wurden bei einer gesunden Kontrollperson 34 Messungen durchgeführt und im Anschluss der Variationskoeffizient der arteriellen Steifigkeit der großen (S1) und der kleinen Gefäße (S2) berechnet. Der Variationskoeffizient von S1 war 9,44%, der Variationskoeffizient von S2 war 17,87%.

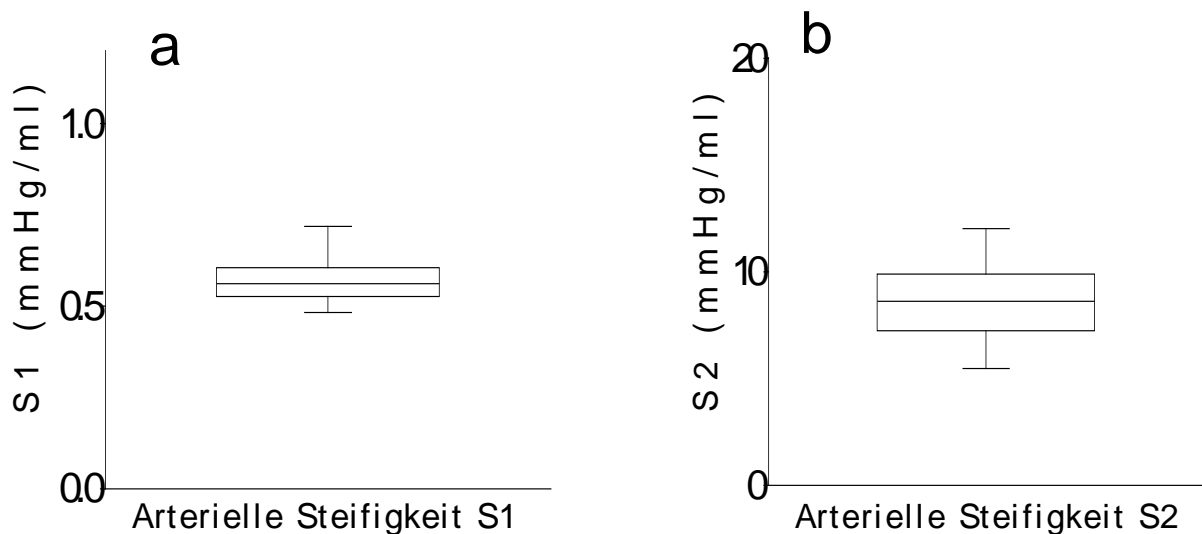


Abbildung 10: Box-Plot-Darstellung der Reproduzierbarkeit der Messungen der arteriellen Gefäßsteifigkeit der großen (S1) (a) und der kleinen (S2) Gefäße (b) bei 34 Bestimmungen.

Des Weiteren wurde die arterielle Gefäßsteifigkeit der großen (S1) und kleinen Gefäße (S2) mit dem Augmentations-Index korreliert, um Informationen über die Aussagekraft dieser Elastizitätsparameter gewinnen zu können. Der Augmentations-Index wird aus dem Verhältnis des Pulsdruckes des zweiten diastolischen Gipfels zum ersten systolischen Gipfel der Pulswelle errechnet und repräsentiert die Quantität der reflektierten arteriellen Pulswellen auf die primäre anterograd verlaufende Pulswelle. Bei 52 gesunden Kontrollpersonen wurden die Werte der arteriellen Steifigkeit der großen (S1) und der kleinen Gefäße (S2) applanations- tonometrisch mit dem HDI/Pulsewave Research CardioVascular Profiling Instrument (Model CR-2000) ermittelt. Der Augmentations-Index wurde bei diesen 52 gesunden Probanden applanations- tonometrisch mit dem SphygmoCor System (Pulse Wave Velocity System, PWV / Blood Pressure Analysis System, BPAS) ermittelt. Die erhaltenen Werte wurden anschließend durch die Korrelation nach Spearman

analysiert. Wie in Abbildung 11 veranschaulicht ist, korrelierte S1 signifikant mit dem Augmentations-Index ($r=0,378$; $p=0,006$; $n=52$), S2 korrelierte ebenfalls signifikant mit dem Augmentations-Index ($r=0,640$; $p<0.0001$; $n=52$). S1 bzw. S2 konnten durch den Vergleich mit dem Augmentations-Index als zuverlässig bewertet werden, da der Augmentations-Index in der Beurteilung des Gefäßzustandes einen durch zahlreiche klinische Studien gesicherten Stellenwert hat (Woodman et al., 2005; Bown, 1999). Besonders bezüglich der Überlebensrate bei dialysepflichtigen chronisch niereninsuffizienten Patienten Stadium 5 stellt der Augmentations-Index einen wertvollen Vorhersageparameter dar (Covic et al., 2004).

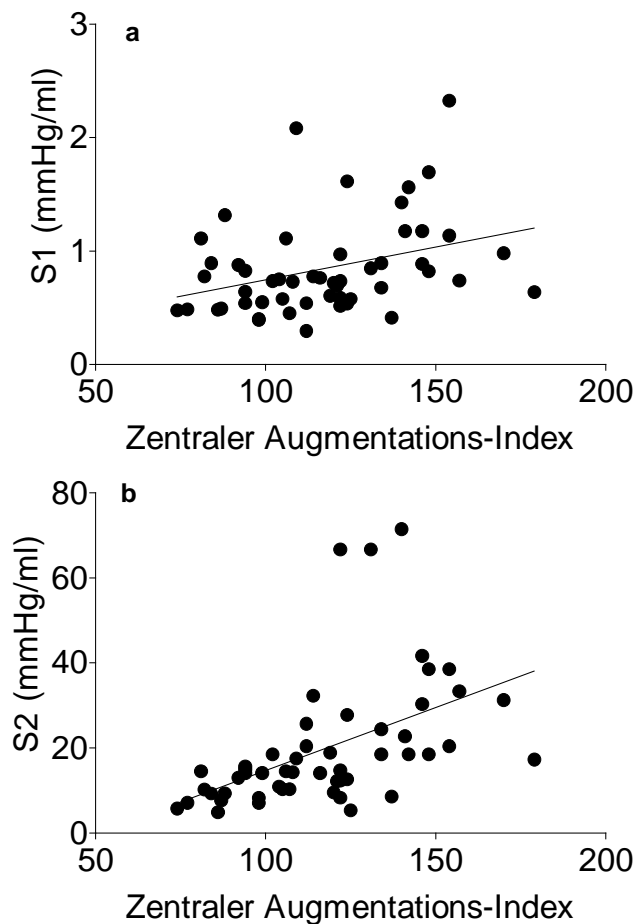


Abbildung 11: Darstellung der Korrelation der arteriellen Steifigkeit der großen (S1) (a) und der kleinen Gefäße (S2) (b) mit dem Augmentations-Index.

Die Werte wurden mit der Korrelation nach Spearman analysiert. Regressions-Linien und 95% Konfidenz-Intervall sind dargestellt. Auf der X-Achse sind die Werte des Augmentations-Index aufgetragen, auf der Y-Achse sind die Werte der arteriellen Gefäßsteifigkeit der großen (S1) bzw. kleinen Gefäße (S2) aufgetragen.

5.3 Pulswellenmessung mit der Applanationstonometrie bei chronisch niereninsuffizienten Patienten Stadium 5 und gesunden Kontrollpersonen

Mit der Applanationtonometrie wurden die Pulswellen der Radialarterie bei nierengesunden Kontrollpersonen und bei chronisch niereninsuffizienten Patienten gemessen und anschließend miteinander verglichen. Abbildung 12 zeigt die Kurvenform einer gesunden Kontrollperson, Abbildung 13 zeigt die Kurvenform eines Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Die Pulswelle einer gesunden Kontrollperson beginnt am Anfang der Systole mit einem steilen Kurvenanstieg, weist dann einen systolischen Peak auf und flacht schließlich in der Diastole langsam ab. Während dieser diastolischen Abflachung weist sie eine Inzisur und einen zweiten Gipfel, die dikrote Welle auf, welche durch Reflexion der Pulswelle in der Peripherie entsteht.

Die Pulswelle bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz weist eine veränderte Pulswellenkontur mit einer wesentlich höheren Amplitude des ersten Gipfels und einem kleineren und schlechter abgrenzbareren zweiten Gipfel auf. Dies wird durch eine vermehrte arterielle Gefäßsteifigkeit verursacht, die zu einer früheren und vermehrten Reflexion der Pulswellen in der Peripherie führt.

Gesunde Kontrollperson

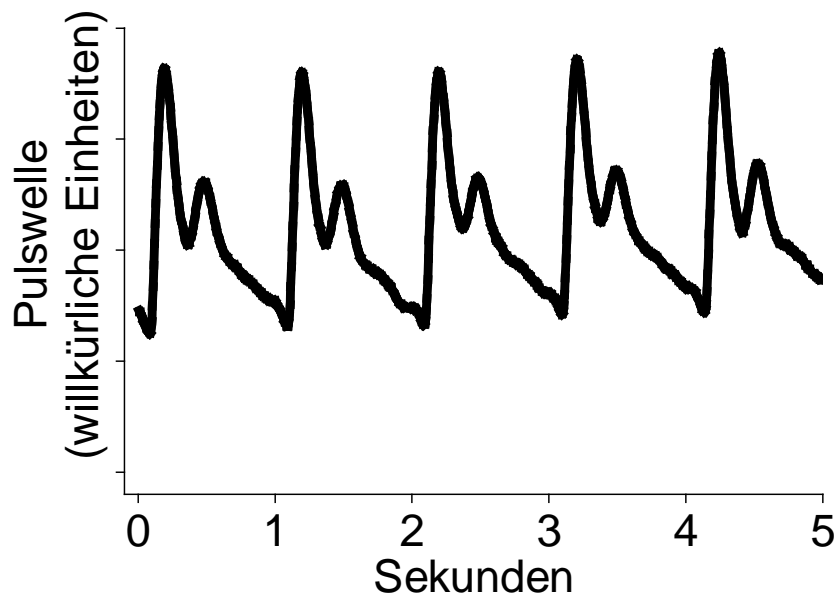


Abbildung 12: Typische Pulswelle einer gesunden Kontrollperson

Die dargestellte Pulswelle wurde mittels Applanationstonometrie über der Arteria radialis aufgezeichnet. Die Pulswelle zeigt einen steilen systolischen Anstieg mit nachfolgendem systolischen Peak. In der anschließenden Diastole folgt ein flacher Kurvenabfall mit einer dikroten Inzisur und einem zweiten kleinen Gipfel als Ausdruck der Pulswellenreflexionen in der Peripherie.

Patient mit terminaler Niereninsuffizienz

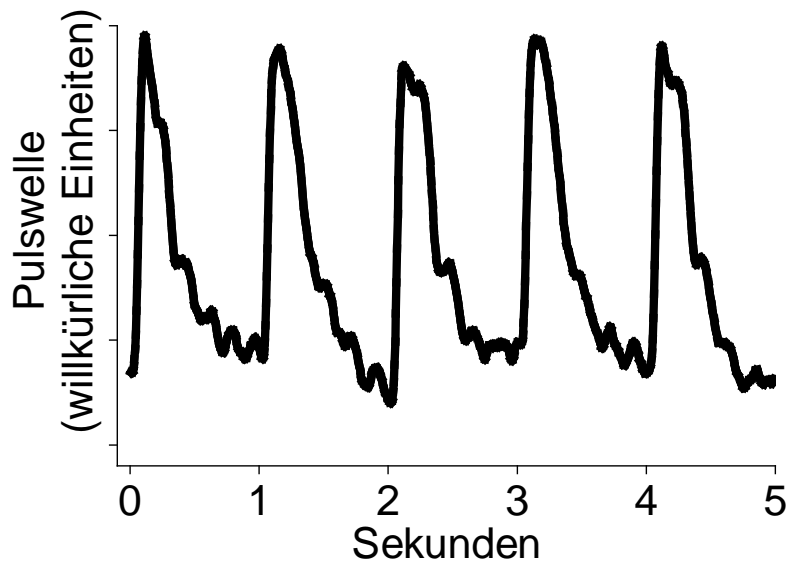


Abbildung 13: Typische Pulsweite eines Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz Stadium 5

Die dargestellte Pulsweite wurde mittels Applanationstonometrie über der Arteria radialis aufgezeichnet. Im Vergleich zu einer gesunden Person weist die Pulsweite einen ausgeprägteren systolischen Gipfel und einen weniger deutlich ausgeprägten zweiten diastolischen Gipfel auf. Die Pulsweiten werden aufgrund der vermehrten arteriellen Gefäßsteifigkeit stärker und früher in der Peripherie reflektiert. Dies führt zu einer Überlagerung des systolischen und diastolischen Pulsweilengipfels und damit zu einer hohen Amplitude der Pulsweite.

Als nächstes wurde die arterielle Steifigkeit der gesunden Kontrollpersonen mit der von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz verglichen. Es wurden 31 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz Stadium 5 mit 40 gesunden Personen verglichen. Die klinischen und biochemischen Charakteristika dieser beiden Gruppen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Ergebnisse

Tabelle 2: Klinische und biochemische Charakteristika von gesunden Kontrollpersonen und Patienten mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz (TNI). Die Daten sind als Mittelwert \pm SEM dargestellt. Der Body mass-Index wurde folgendermaßen berechnet: Gewicht [kg] / (Größe [m])².

*p<0,05; **p<0,01 verglichen mit gesunden Kontrollpersonen

Parameter	gesunde Kontrollpersonen	TNI
Alter (Jahre)	63 \pm 2	69 \pm 2
Männer/Frauen	25/15	21/10
Dialysedauer in Monaten		25 \pm 9
Kt/V		1,24 \pm 0
Body mass - Index (kg/m ²)	22,1 \pm 0,8	23,4 \pm 0,6
systolischer Blutdruck (mmHg)	120 \pm 2	155 \pm 4**
diastolischer Blutdruck (mmHg)	67 \pm 1	76 \pm 1**
Herzschlagfrequenz (Schläge/min)	72 \pm 2	73 \pm 2
Grunderkrankung		
Diabetische Nephropathie, Anzahl (%)		6 (19)
Nephrosklerose, Anzahl (%)		8 (26)
chronische glomeruläre Nephritis, Anzahl (%)		6 (19)
unbekannte Ursache, Anzahl (%)		11 (35)
Kardiovaskuläre Erkrankungen		
Diabetes mellitus, Anzahl (%)		6 (19)
Hypertonie, Anzahl (%)		27 (37)
Koronare Herzerkrankung, Anzahl (%)		12 (39)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit, Anzahl (%)		9 (29)
Medikamente		
Angiotensin-converting-enzyme-Hemmer (%)		10 (32)
Aspirin (Acetylsalicylsäure) (%)		11 (35)
β -Blocker (%)		14 (45)
Kalzium Kanal Blocker (%)		9 (29)
Erythropoetin (%)		16 (52)
Leukozyten (/nl)	7,8 \pm 1,0	9,4 \pm 0,9
Hämoglobin (g/dl)	12,4 \pm 0,3	10,0 \pm 0,3**
Thrombozyten (/n)	270 \pm 14	282 \pm 19
Serum Kreatinin (μ mol/l)	86 \pm 34	626 \pm 43**
Harnstoff (mmol/l)	7 \pm 1	23 \pm 6**
Harnsäure (μ mol/l)	351 \pm 16	343 \pm 21
Serum Natrium (mmol/l)	137 \pm 1	137 \pm 1
Serum Kalium (mmol/l)	4,2 \pm 0,1	4,8 \pm 0,1

Ergebnisse

Serum Kalzium (mmol/l)	2,31 ± 0,0	2,41 ± 0,0
Serum Phosphat (mmol/l)	1,1 ± 0	1,4 ± 0,1**
Gesamtcholesterin (mmol/l)	4,6 ± 0,2	4,5 ± 0,3
Triglyceride (mmol/l)	1,7 ± 0,1	1,7 ± 0,1
Gesamtprotein (g/l)	68 ± 1	63 ± 1*
Homozystein (µmol/l)	13 ± 1	22 ± 2**
C-reaktives Protein (mg/l)	12 ± 17	38 ± 46**
Fibrinogen (g/l)	5,2 ± 0,2	5,3 ± 0,3
Ferritin (g/l)	245 ± 38	738 ± 113**

Die Steifigkeit der großen Arterien (S1) war bei den niereninsuffizienten Patienten signifikant höher als bei den gesunden Kontrollpersonen (1.48 ± 0,13 mmHg/ml, n=31 vs. 0,98 ± 0,11 mmHg/ml, n=40; p=0,0002). Die Steifigkeit der kleinen Arterien (S2) zeigte zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied (32,58 ± 5,01 mmHg/ml, n=31 vs. 24,71 ± 1,84 mmHg/ml; n=40; p=0,11).

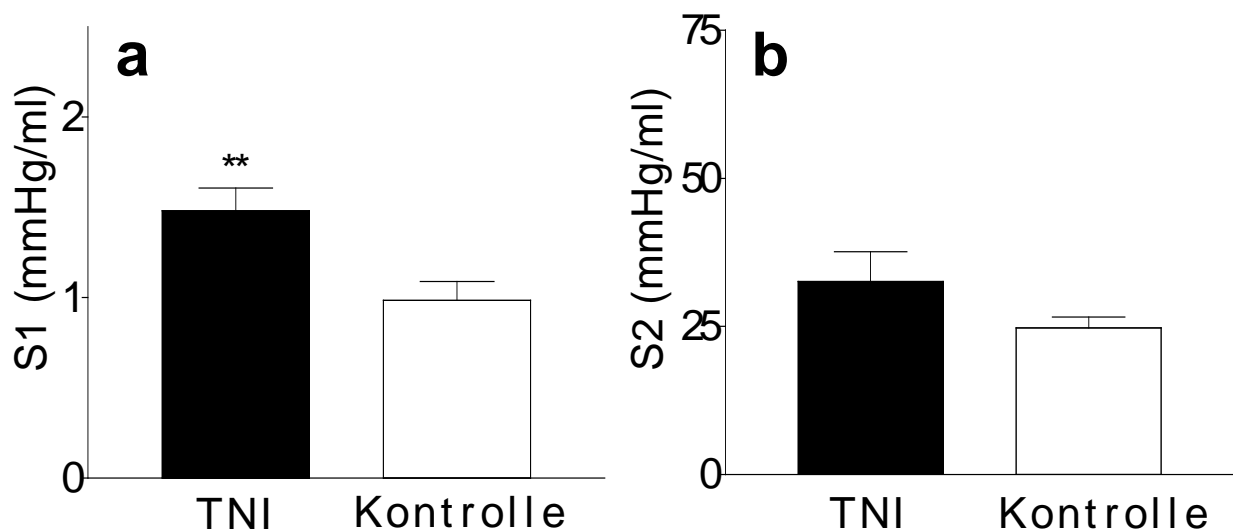


Abbildung 14: Vergleich von 31 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz Stadium 5 (TNI) mit 40 gesunden Kontrollpersonen (Kontrolle).

a: graphische Darstellung der arteriellen Steifigkeit der großen Gefäße (S1) (**p=0,0002).

b: graphische Darstellung der arteriellen Steifigkeit der kleinen Gefäße (S2) (p=0,11).

5.4 Untersuchung von Faktoren, die Veränderungen der arteriellen Gefäßsteifigkeit hervorrufen

Im Rahmen dieser Arbeit wurde untersucht, ob mit zunehmender Dauer der Dialysebehandlung (Dialysedauer in Monaten) der Anteil der chronisch niereninsuffizienten Patienten mit ansteigender arterieller Steifigkeit zunahm. Bei diesen Patienten lagen die Werte der arteriellen Steifigkeit der großen Gefäße (S1) höher als 0,98 mmHg/ml (Mittelwert von S1 der gesunden Kontrollgruppe), die Werte der arteriellen Steifigkeit der kleinen Gefäße (S2) lagen höher als 24,71 mmHg/ml (Mittelwert von S2 der gesunden Kontrollgruppe) (Abbildung 15 a und b).

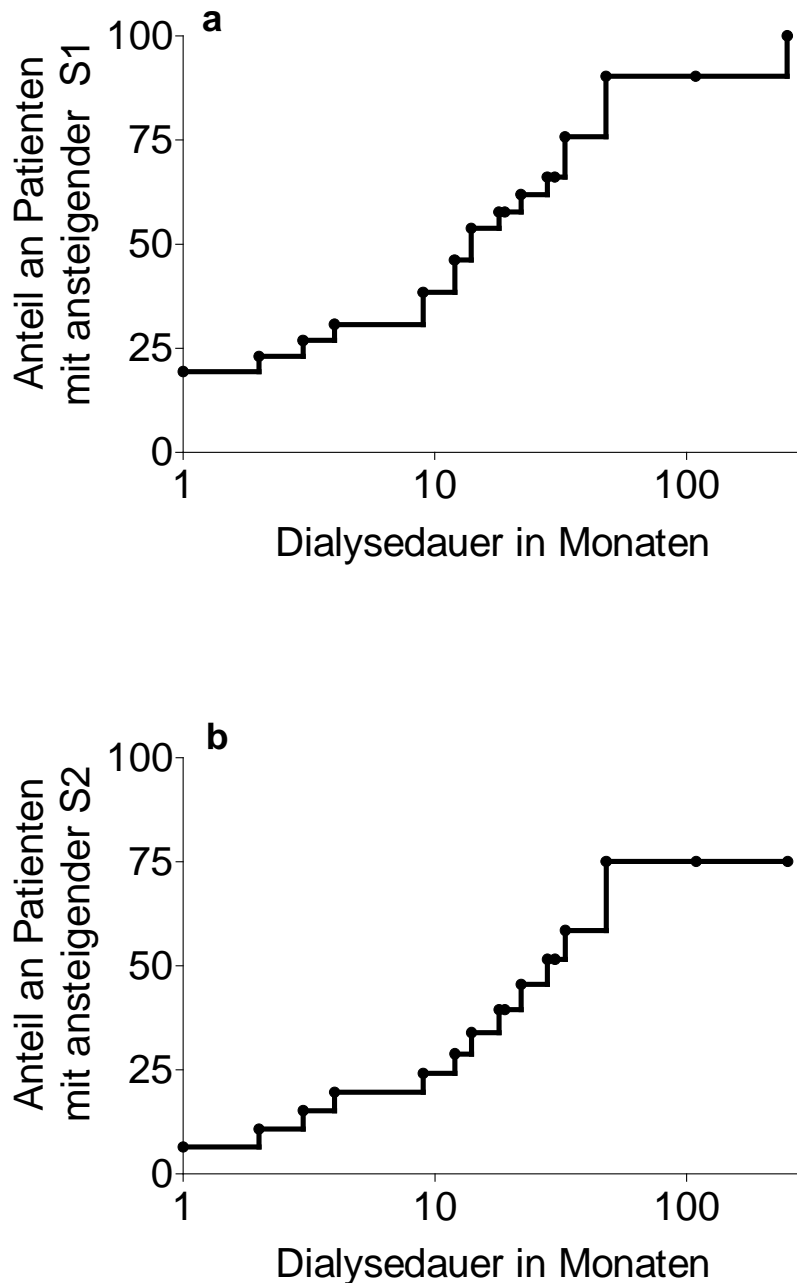


Abbildung 15: Darstellung des Anteils an chronisch niereninsuffizienten Patienten mit erhöhter arterieller Steifigkeit der großen (S1) (a) und keinen Gefäße (S2) (b).

Mit zunehmender Dauer der Dialysebehandlung (Dialysedauer in Monaten) nahm der Anteil an chronisch niereninsuffizienten Patienten mit erhöhter arterieller Steifigkeit im Vergleich zur arteriellen Steifigkeit der gesunden Kontrollgruppe zu (logarithmische Skala).

Des weiteren wurde untersucht, welche Faktoren auf die arterielle Gefäßsteifigkeit bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz Einfluss nehmen. Bei den 31 chronisch niereninsuffizienten Patienten Stadium 5 wurde der Blutdruck mit einem aneroiden Sphygmomanometer der Firma Boso Germany gemessen und mit den

aplanationstonometrisch erhaltenen Werten der arteriellen Gefäßsteifigkeit verglichen. Wie in Abbildung 16 zu sehen ist, korrelierte die arterielle Steifigkeit der großen Gefäße (S1) signifikant mit dem systolischen Blutdruck ($r=0,47$, $p=0,007$; $n=31$), sie korrelierte nicht mit dem diastolischen Blutdruck ($r=0,18$, $p=0,328$; $n=31$). Die arterielle Steifigkeit der kleinen Gefäße (S2) hingegen korrelierte weder mit dem systolischen Blutdruck ($r=0,22$, $p=0,235$; $n=31$) noch mit dem diastolischen Blutdruck ($r=0,15$, $p=0,235$; $n=31$).

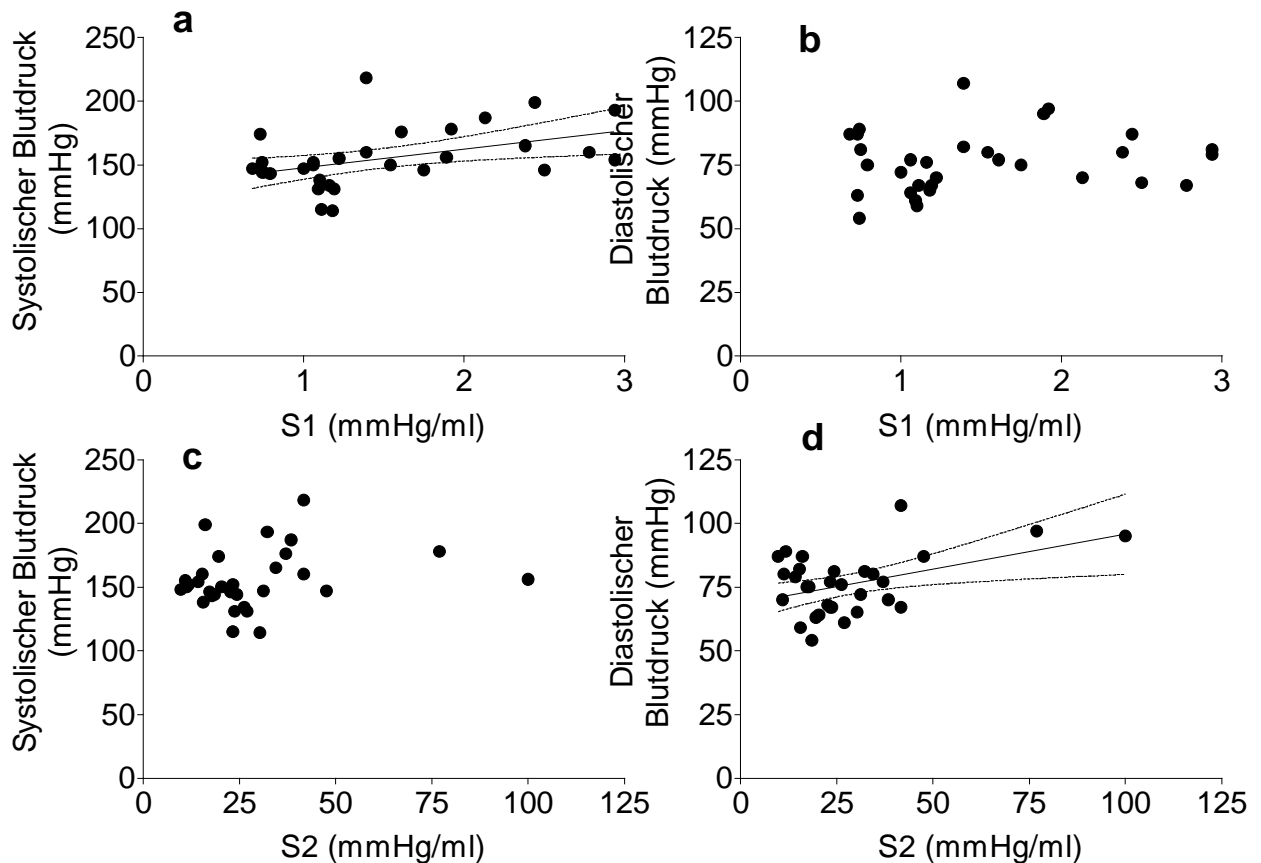


Abbildung 16: Darstellung der Korrelation zwischen S1 und S2 mit dem systolischen und diastolischen Blutdruck.

Die Werte sind als Spearman-Korrelationen mit Regressions-Linien und 95% Konfidenz-Intervall dargestellt; Auf der X-Achse sind die Werte der arteriellen Steifigkeit der großen (S1) bzw. der kleinen Gefäße (S2) aufgetragen. Auf der Y-Achse sind die Werte des systolischen bzw. des diastolischen Blutdrucks aufgetragen.

a: $r=0,47$, $p=0,007$; $n=31$.

b: $r=0,18$, $p=0,328$; $n=31$.

c: $r=0,22$, $p=0,235$; $n=31$.

d: $r=0,15$, $p=0,235$; $n=31$.

Weiterhin wurden die Werte der arteriellen Steifigkeit der großen (S1) und der kleinen Gefäße (S2) der terminal niereninsuffizienten Patienten mit deren Körpergröße und Körpergewicht verglichen. Es ergab sich eine signifikante Korrelation

zwischen S1 bzw. S2 und der Körpergröße bzw. dem Körpergewicht (Abbildung 17 a-d; Spearman-Korrelationen: a: S1 und Körpergröße, $r=-0,58$, $p=0,001$; b: S1 und Körpergewicht, $r=-0,62$, $p=0,001$; c: S2 und Körpergröße, $r=-0,63$, $p=0,001$; d: S2 und Körpergewicht, $r=-0,42$, $p=0,019$; $n=31$).

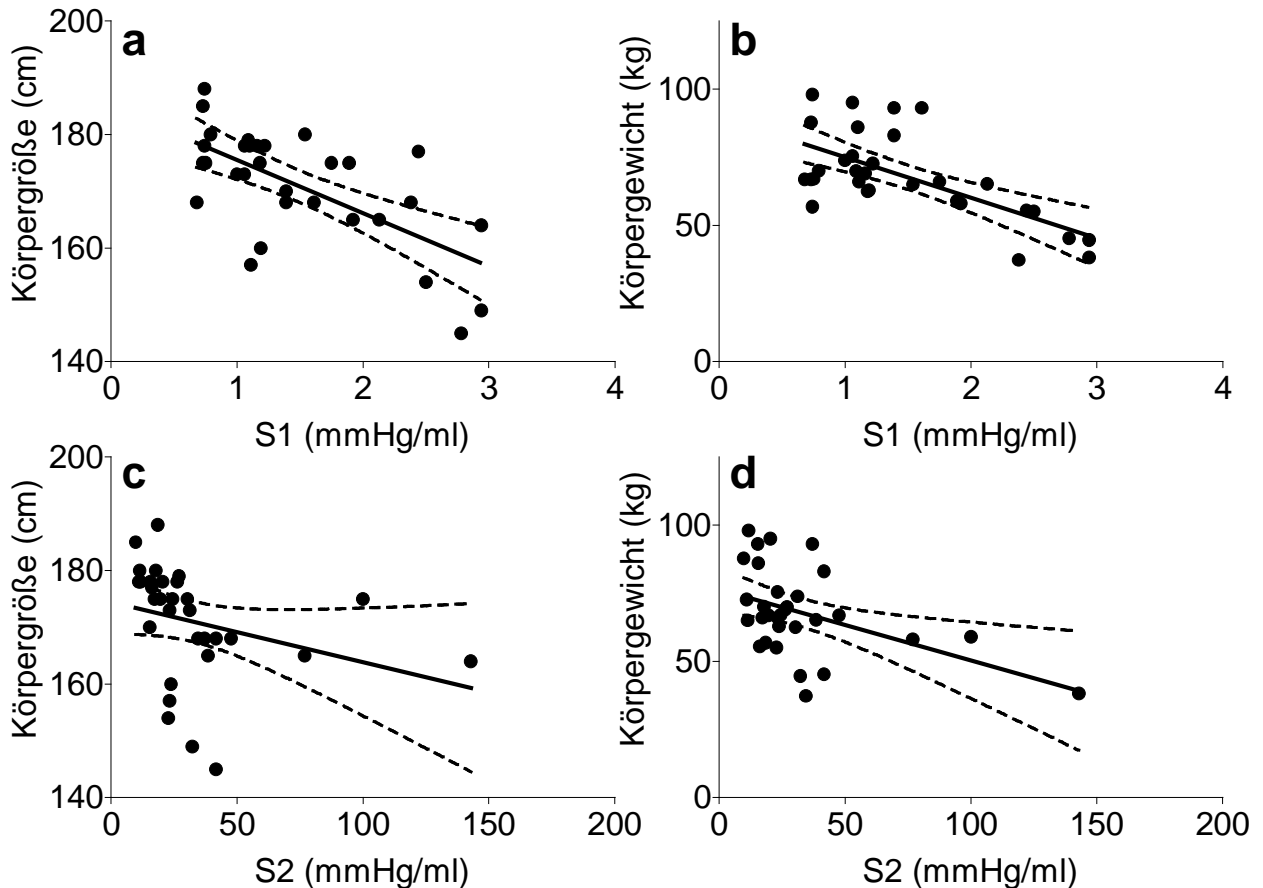


Abbildung 17: Korrelation von S1 und S2 mit der Körpergröße und dem Körpergewicht bei 31 chronisch niereninsuffizienten Patienten Stadium 5.

Die Werte sind als Spearman-Korrelationen mit Regressions-Linien und 95% Konfidenz-Intervall dargestellt. Auf der X-Achse sind die Werte der arteriellen Steifigkeit der großen (S1) bzw. der kleinen Gefäße (S2) aufgetragen. Auf der Y-Achse die Werte von Körpergröße bzw. Körpergewicht abgebildet.

a: $r=-0,58$, $p=0,001$, $n=31$

b: $r=-0,62$, $p=0,001$, $n=31$

c: $r=-0,63$, $p=0,001$, $n=31$

d: $r=-0,42$, $p=0,019$, $n=31$

Außerdem zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen S1 bzw. S2 und Hämoglobin ($r=0,03$, $p=0,88$; bzw. $r=-0,01$, $p=0,94$; $n=31$), Kreatinin ($r=-0,24$, $p=0,19$; bzw. $r=-0,02$, $p=0,91$; $n=31$), Harnstoff ($r=-0,11$, $p=0,55$; bzw. $r=0,15$, $p=0,43$; $n=31$), Harnsäure ($r=0,12$, $p=0,54$ bzw. $r=0,21$, $p=0,27$; $n=31$) und dem

Kalzium-Phosphatprodukt ($r=-0,08$, $p=0,69$ bzw. $r=0,11$, $p=0,56$; $n=31$), wie am Beispiel des letztgenannten Faktors in Abbildung 18 dargestellt.

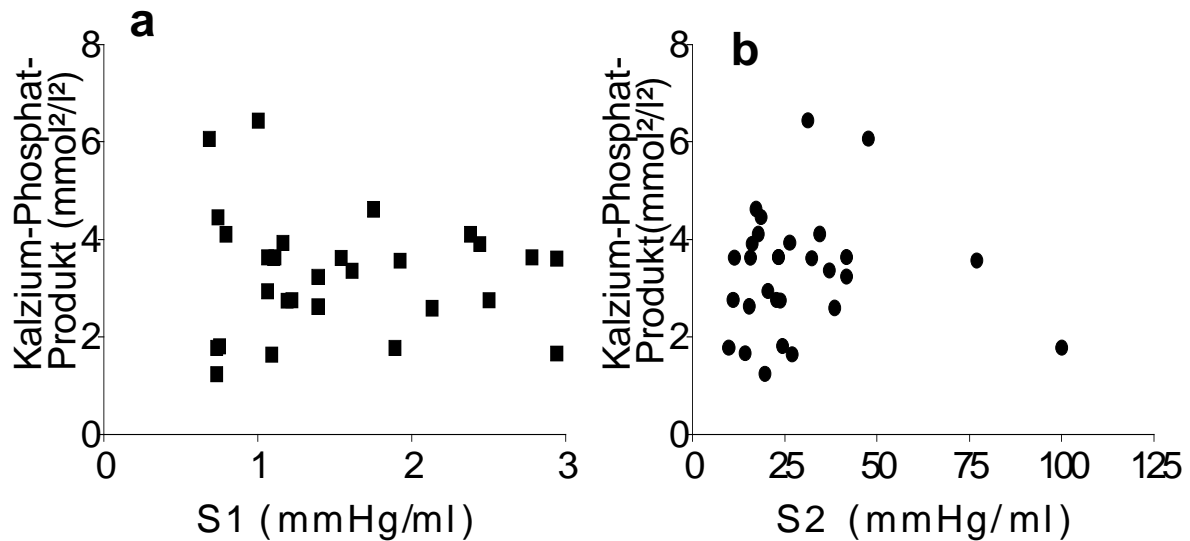


Abbildung 18: Korrelation von S1 und S2 mit dem Kalzium-Phosphatprodukt.

Die Werte sind als Spearman-Korrelationen mit Regressions-Linien und 95% Konfidenz-Intervall dargestellt. Auf der X-Achse sind die Werte der arteriellen Steifigkeit der großen (S1) bzw. der kleinen Gefäße (S2) aufgetragen. Auf der Y-Achse sind die Werte des Kalzium-Phosphatproduktes abgebildet.

a: $r=-0,08$, $p=0,69$, $n=31$.

b: $r=0,11$, $p=0,56$, $n=31$.

5.5 Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit bei CAPD-Patienten

Die Pulswellenanalyse mittels der Applanationstonometrie wurde auch bei Patienten durchgeführt, die bei chronischer Niereninsuffizienz Stadium 5 mit der kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse (CAPD) behandelt wurden. Es erfolgten zwei Messungen im Abstand von 12 Monaten. Tabelle 3 zeigt die klinischen und hämodynamischen Charakteristika der CAPD-Patienten zum Zeitpunkt der Erstmessung sowie nach 12 Monaten. Die Werte der Erstmessung und die Messwerte nach 12 Monaten der CAPD-Patienten wurden mit den Werten von Patienten unter Hämodialyse, verglichen. Tabelle 4 zeigt die klinischen und hämodynamischen Charakteristika der Hämodialysepatienten zum Zeitpunkt der Erstmessung sowie nach 12 Monaten.

Ergebnisse

Tabelle 3: Klinische und hämodynamische Charakteristika von chronisch niereninsuffizienten Patienten Stadium 5, welche als Nierenersatztherapie mit der kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse (CAPD) behandelt wurden.

Die Daten sind als Mittelwert \pm SEM dargestellt, und wurden an zwei Zeitpunkten im Abstand von 12 Monaten erhoben. Der Body mass-Index wurde nach folgender Formel berechnet: Gewicht [kg] / (Größe [m])².

Parameter	Erste Messung	Messung nach 12 Monaten
Alter (Jahre)	54,9 \pm 2,4	56,8 \pm 2,3
Männer/Frauen	10/9	7/3
Größe (cm)	170 \pm 2	170 \pm 3
Gewicht (kg)	71 \pm 3	71 \pm 5
Körperoberfläche (m ²)	1,8 \pm 0,0	1,8 \pm 0,1
Body mass - Index (kg/m ²)	24 \pm 1	24 \pm 2
Systolischer Blutdruck (mmHg)	151 \pm 6	141 \pm 4
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	87 \pm 3	83 \pm 2
Mittlerer Blutdruck (mmHg)	115 \pm 4	104 \pm 3
Pulsdruck (mmHg)	63 \pm 4	58 \pm 4
Herzfrequenz (Schläge /Minute)	70 \pm 3	74 \pm 5
Kardiale Ejektionszeit (msek)	307 \pm 8	294 \pm 10
Schlagvolumen (ml/Schlag)	72 \pm 4	66 \pm 5
Schlagvolumen-Index (ml/Schlag/m ²)	40 \pm 2	37 \pm 3
Herzminutenvolumen (L/min)	4,9 \pm 0,2	4,6 \pm 0,3
Herzindex (L/min/m ²)	3,8 \pm 1,0	2,5 \pm 0,1
Systemischer vaskulärer Widerstand (dyne \cdot sec \cdot cm ⁻⁵)	1850 \pm 81	1786 \pm 114
Totaler peripherer Widerstand (dyne \cdot sec \cdot cm ⁻⁵)	185 \pm 17	208 \pm 17
Dialysedauer (Monate)	42 \pm 6	35 \pm 5
Grunderkrankung		
Diabetes, Anzahl (%)	3 (16)	3 (30)
Nephrosklerose, Anzahl (%)	0 (0)	0 (0)
Glomerulonephritis, Anzahl (%)	1 (5)	1 (10)
Zystennieren, Anzahl (%)	2 (11)	1(10)
Andere, Anzahl (%)	6 (32)	2 (20)
Unbekannt, Anzahl (%)	7 (37)	3 (30)
Kardiovaskuläre Erkrankungen		
Diabetes, Anzahl (%)	4 (22)	4 (40)
Koronare Herzkrankheit, Anzahl (%)	2 (11)	2 (20)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit, Anzahl (%)	2 (11)	1 (10)

Ergebnisse

Insult, Anzahl (%)	0 (0)	0 (0)
Medikamente		
Acetylsalicylsäure, Anzahl (%)	4 (22)	4 (40)
Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, Anzahl (%)	8 (42)	5 (50)
β -Blocker, Anzahl (%)	12 (63)	8 (80)
Kalzium-Antagonist, Anzahl (%)	11 (58)	8 (80)
Erythropoetin, Anzahl (%)	5 (26)	1 (10)
Phosphatbinder, Anzahl (%)	13 (68)	9 (90)
Raucher/Nichtraucher	6/13	2/8
Hämoglobin (g/dl)	18,6 \pm 6,7	11,8 \pm 0,5
Leukozyten (G/l)	8 \pm 1	8 \pm 1
Thrombozyten (G/l)	314 \pm 24	257 \pm 35
Serum Natrium (mmol/l)	138 \pm 1	137 \pm 2
Serum Kalium (mmol/l)	4,1 \pm 0,2	4,5 \pm 0,3
Serum Kalzium (mmol/l)	2,4 \pm 0,0	2,3 \pm 0,1
Serum Phosphat (mg/dl)	1,6 \pm 0,1	2,2 \pm 0,8
Kreatinin (μ mol/l)	704 \pm 47	730 \pm 46
Harnstoff (mmol/l)	15,4 \pm 1,3	15,8 \pm 1,9
Gesamteiweiß (g/L)	64 \pm 2	61 \pm 6
Parathormon (pg/ml)	84 \pm 26	70 \pm 40
HbA1c (%)	7,4 \pm 0,2	7,9 \pm 0,5
Gesamtcholesterin (mmol/l)	6,8 \pm 0,7	5,0 \pm 0,6
Triglyceride (mmol/l)	2,7 \pm 0,4	2,9 \pm 0,6
C-reaktives Protein (mg/L)	26 \pm 7	16 \pm 10
Steifigkeit der großen Gefäße S1 (mmHg/ml)	1,02 \pm 0,09	1,22 \pm 0,13
Steifigkeit der kleinen Gefäße S2 (mmHg/ml)	36,44 \pm 3,27	32,30 \pm 3,40

Ergebnisse

Tabelle 4: Klinische und hämodynamische Charakteristika von chronisch niereninsuffizienten Patienten Stadium 5, welche als Nierenersatztherapie mit der extrakorporalen Hämodialyse behandelt wurden.

Die Daten sind als Mittelwert \pm SEM dargestellt, und wurden an zwei Zeitpunkten im Abstand von 12 Monaten erhoben. Der Body mass-Index wurde nach folgender Formel berechnet: Gewicht [kg] / (Größe [m])².

Parameter	Erste Messung	Messung nach 12 Monaten
Alter (Jahre)	55 \pm 3	
Männer/Frauen	9/0	9/0
Größe (cm)	175 \pm 2	174 \pm 2
Gewicht (kg)	69 \pm 2	66 \pm 4
Körperoberfläche (m ²)	1,80 \pm 0,06	1,79 \pm 0,05
Body mass-Index (kg/m ²)	23,4 \pm 1,2	21,8 \pm 1,2
systolischer Blutdruck (mmHg)	135 \pm 9	138 \pm 10
diastolischer Blutdruck (mmHg)	75 \pm 4	76 \pm 4
Herzfrequenz (Schläge /Minute)	83 \pm 6	75 \pm 7
Dialysedauer (Monate)	30 \pm 10	
S1 (mmHg/ml)	1,20 \pm 0,18	1,14 \pm 0,09
S2 (mmHg/ml)	28,43 \pm 4,72	28,90 \pm 5,18

Innerhalb des Zeitraumes von 12 Monaten zeigte sich bei den CAPD-Patienten im Unterschied zu den Patienten unter extrakorporaler Hämodialyse ein signifikanter Anstieg der arteriellen Steifigkeit der großen Gefäße (S1) von 1,02 \pm 0,09 mmHg/ml auf 1,22 \pm 0,13 mmHg/ml an ($p < 0,05$, $n = 10$) die arterielle Steifigkeit der kleinen Gefäße (S2) hingegen zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p > 0,05$, $n = 10$) (Abbildung 19 und Abbildung 20). Bei den Patienten unter Hämodialyse ließ sich noch keine signifikante Veränderung der Werte von S1 und S2 in einem Zeitintervall von 12 Monaten nachweisen ($p > 0,05$, $n = 9$) (Abbildung 20).

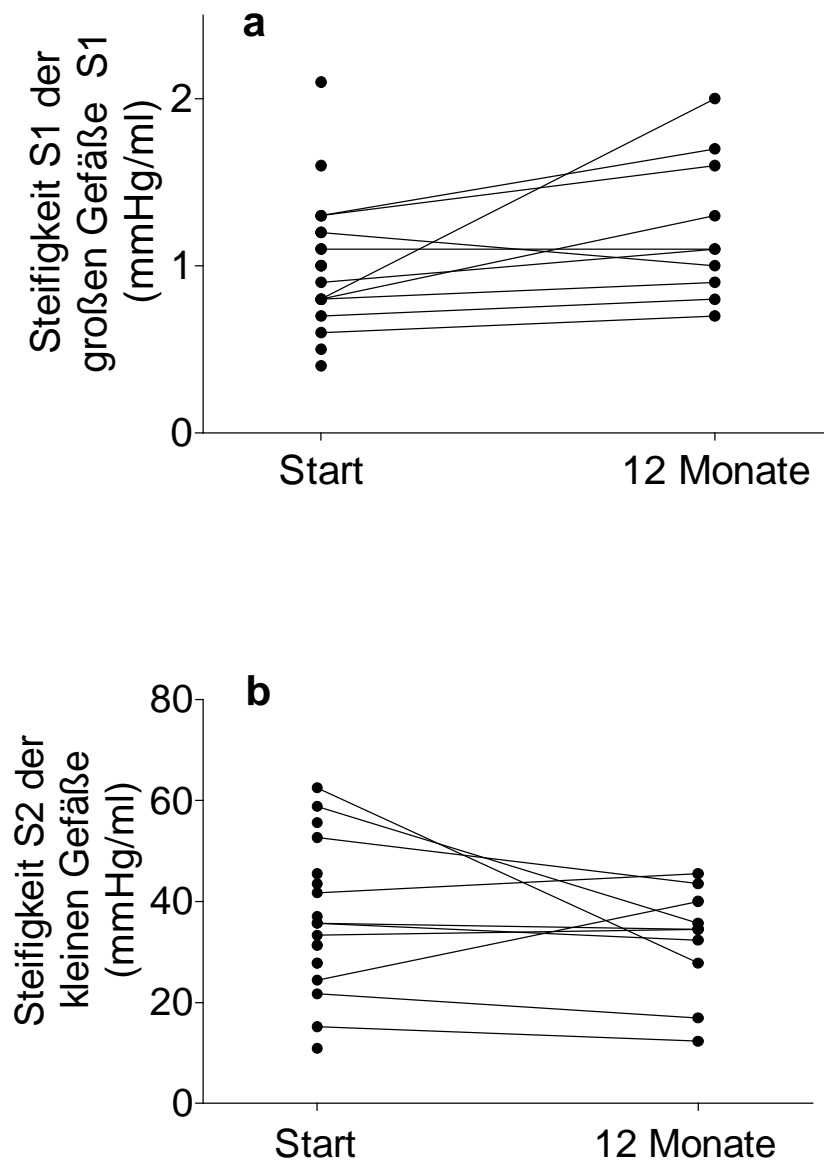


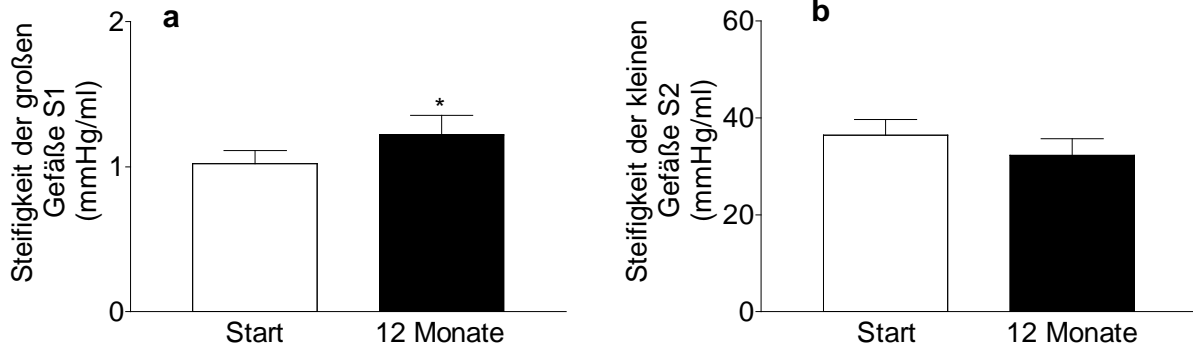
Abbildung 19: Darstellung der Werte von S1 (a) und S2 (b) von CAPD-Patienten im Langzeitverlauf.

Es wurden Veränderungen der arteriellen Steifigkeit der großen (S1) und kleinen Gefäße (S2) von chronisch niereninsuffizienten Patienten Stadium 5, die als Nierenersatztherapieverfahren die kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (CAPD) erhalten haben in einem Zeitraum von 12 Monaten untersucht.

a: $p < 0,05$, $n = 10$.

b: $p > 0,05$, $n = 10$.

CAPD



HD

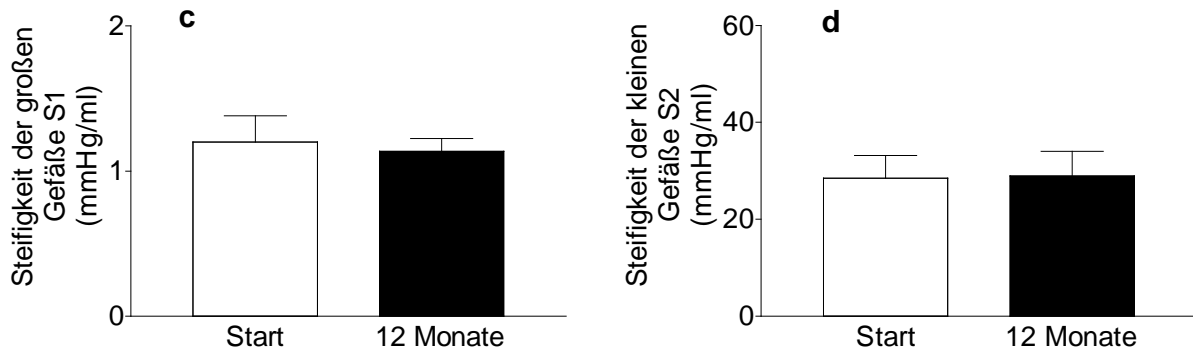


Abbildung 20: Darstellung der arteriellen Steifigkeit der großen (S1) und kleinen Gefäße (S2) von chronisch niereninsuffizienten Patienten Stadium 5, gemessen an 2 Zeitpunkten in einem Zeitintervall von 12 Monaten.

Eine Patientengruppe erhielt als Nierenersatztherapie die kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (CAPD) (**a und b**), die andere Patientengruppe wurde mit der extrakorporalen Hämodialyse (HD) behandelt (**c und d**). (* $p < 0,05$)

6 DISKUSSION

Chronisch niereninsuffiziente Patienten unter Dialysetherapie sind von einer wesentlich höheren kardiovaskulären Morbidität und Mortalität im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung betroffen (Covic et al., 2005; Foley et al., 1998; Locatelli et al., 2001; Fried et al., 2005). Schon bei dialysepflichtigen Kindern und jungen Erwachsenen konnten mit einer speziellen Computertomographietechnik koronare Gefäßkalzifikationen im Sinne eines fortgeschrittenen arteriosklerotischen Prozesses nachgewiesen werden (Eifinger et al., 2000; Goodman et al., 2000).

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 nichtinvasive, schnell und leicht anwendbare, kostengünstige und reproduzierbare Methoden mit einer hohen Sensitivität und Spezifität bezüglich des kardiovaskulären Risikoprofils (Pannier et al., 2005).

Die nichtinvasive Beurteilung des arteriellen Gefäßsystems wird seit der Entwicklung der Blutdruckmessung nach Riva Rocci praktiziert. Unglücklicherweise dominierte die Blutdruckmessung langjährig über die Entwicklung von Verfahren, welche direktere und spezifischere Aussagen über den Zustand des arteriellen Gefäßsystems zu machen vermögen. 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 steigt allerdings erst in den Spätstadien an (Cohn et al., 2006). Daher sind inzwischen neue Methoden in der Entwicklung, die einen besseren Einblick in pathologische Arterienwandveränderungen ermöglichen sollen, wie beispielsweise die Pulswellenanalyse durch welche die Pulswellengeschwindigkeit, die arterielle Gefäßsteifigkeit sowie der Augmentations-Index ermittelt werden können (Weber et al., 2004). Bisher wurden die arterielle Steifigkeit und die Pulswellenreflexionen besonders bei alten Menschen und bei Hypertonikern aus unterschiedlichen Gründen untersucht (Safar et al., 2003). Da chronisch niereninsuffiziente Patienten Stadium 5 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 bei chronisch niereninsuffizienten Patienten Stadium 5 beurteilt.

Die Methode analysierte nichtinvasiv die mittels eines kalibrierten Applanations-tonometers an der Arteria radialis erfassten Pulswellen und errechnete durch nichtlineare Kurvenanpassung aus dem Kurvenverlauf des diastolischen Flusses die Compliance der großen (C1) und der kleinen Gefäße (C2), deren reziproker Wert die arterielle Steifigkeit (S1) der großen und kleinen Gefäße (S2) darstellt. Die Pulswellen wurden durch eine unmittelbar vorausgehende oszillometrische Blutdruckmessung am Oberarm geeicht, und während eines Zeitraumes von 30 Sekunden aufgezeichnet. Die Analyse der Pulswellen basierte auf der Verwendung eines modifizierten Windkesselmodells der 3. Ordnung (Hypertension Diagnostics; Cohn et al., 1995) Diese nichtinvasive Methode bewertete die arterielle Gefäßfunktion sowie Veränderungen zuverlässig, und besitzt somit einen entscheidenden Vorteil im Vergleich zu invasiven Methoden (Morgen et al.; 1995).

In dieser Arbeit wurde zuerst überprüft ob funktionelle Veränderungen des arteriellen Gefäßsystems mit der Applanationstonometrie zuverlässig erfasst werden können. Die Begründung dafür war die Idee, dass durch die Erfassung funktioneller Veränderungen eventuell pathophysiologische Arterienwandprozesse sowie Veränderungen der Hämodynamik besser erfasst und verstanden werden können.

Es konnte bei sechs nierengesunden Kontrollpersonen ohne kardiovaskuläre Erkrankungen gezeigt werden, dass durch Eintauchen der Hand in Eiswasser die arterielle Steifigkeit der kleinen Gefäße (S2) als Ausdruck einer Vasokonstriktion bzw. einer Zunahme des Arterientonus von 10 ± 1 mmHg/ml auf 20 ± 7 mmHg/ml anstieg ($n=6$; $p < 0,05$). Durch sublinguale Nitroglycerinapplikation (2 Hübe; 0,4 mg/Hub) ließ sich eine Vasodilatation bzw. eine Reduktion des Arterientonus im Form einer Abnahme der arteriellen Steifigkeit der kleinen Gefäße (S2) von 10 ± 1 mmHg/ml auf 7 ± 1 mmHg/ml nachweisen ($n=6$; $p < 0,01$). Diese Ergebnisse werden gestützt durch Studien aus früherer Zeit, welche die Aussagekraft der arteriellen Steifigkeit der kleinen Gefäße (S2) als Maß der Elastizität der kleinen Gefäße durch Untersuchungen mit Vasodilatoren wie Natriumnitroprussid, Nitroglycerin und Hydralazin belegten (Finkelstein et al., 1988; Zobel et al., 1980). Unter Gabe von Vasodilatoren wie Natriumnitroprussid oder Nitroglycerin, die an kleinen Arterien angreifen, kam es zu einem deutlichen Abfall von S2. Vasodilatoren wie Hydralazin, die an Arteriolen angreifen, führten dagegen zu geringeren Veränderungen von S2 (Finkelstein et. al., 1988; Rietschel et al., 2001; Zobel et al., 1980).

Weiterhin wurde im Rahmen eines Schellong-Tests bei 42 Personen (17 Frauen, 25 Männer), die alle an einer renalen und/oder kardiovaskulären Erkrankung litten (Hypertonie, Diabetes mellitus, terminale Niereninsuffizienz) und sich zum Zeitpunkt der Messung und Datenerhebung in stationärer Behandlung befanden, die hämodynamischen Parameter durch Pulswellenanalyse mittels der Applanationstonometrie registriert. Nach dem Aufstehen wiesen die Werte der arteriellen Steifigkeit der großen (S1) und der kleinen Gefäße (S2) sowie der Herzfrequenz einen signifikanten Anstieg im Vergleich zu den Werten im Liegen auf. Das Schlagvolumen fiel im Stehen signifikant ab. Der systolische und der diastolische Blutdruck blieben nahezu unverändert. Der Anstieg der Gefäßsteifigkeit sowohl der kleinen (S2) als auch der großen Gefäße (S1) wird durch eine Zunahme des Arterientonus nach dem Aufstehen hervorgerufen, da der Körper im Rahmen dieses Orthostase-Tests den zentralen Druck aufrechtzuerhalten versucht. Durch den Anstieg der Gefäßsteifigkeit wird der Blutdruck auf einem konstanten Niveau gehalten. Diese Ergebnisse sind mit einer normalen orthostatischen Kreislaufreaktion vereinbar, die definiert ist als ein Absinken des systolischen Blutdruckwertes um weniger als 10 mmHg bei gleichbleibendem oder leicht ansteigendem diastolischen Wert sowie eine leichte Pulsfrequenzzunahme (Herold, 2006; Roche Lexikon Medizin, 5.Auflage).

Weiterhin ist man im Laufe der letzten Jahre zunehmend zu der Erkenntnis gekommen, dass bei chronisch niereninsuffizienten Patienten im Stadium 5 die Aktivität des autonomen sympathischen Nervensystems stark erhöht ist. Diesbezüglich wurde in Zusammenarbeit mit Herrn Professor Dr. Hausberg, Münster, bei zwei Probanden 7 Messungen unter Ruhebedingungen und während des Eiswasserversuchs durchgeführt. Es wurde die Abhängigkeit der arteriellen Gefäßsteifigkeit von der Aktivität des autonomen sympathischen Nervensystems durch intraneurale Mikrographie des Nervus peroneus näher analysiert. Die arterielle Steifigkeit der kleinen Gefäße (S2) korrelierte im Gegensatz zur arteriellen Steifigkeit der großen Gefäße (S1) signifikant mit der Entladungsanzahl sympathischer Nervenfasern (S2: $r=0,86$; $p=0,02$; $n=7$; S1: $r=0,61$; $p=0,17$; $n=7$). Dies weist auf den Einfluss des sympathischen Nervensystems hin, welcher den Tonus der glatten Gefäßmuskulatur kleiner Arterien erhöht. Unterstützt wird diese Aussage durch eine Untersuchung von Hausberg et al. aus dem Jahre 2002, bei der mit Hilfe der intraneuralen Mikrographie nachgewiesen werden konnte, dass chronisch niereninsuffiziente Patienten Stadium 5 eine erhöhte Aktivität des Sympathikus aufweisen. Bei terminal niereninsuffizienten Patienten ist

naheliegender, dass die erhöhte sympathische Aktivität durch den Einfluss der Urämie hervorgerufen wird. Bemerkenswert war in dieser Studie allerdings, dass chronisch niereninsuffiziente Patienten unter Hämodialyse eine gleich stark erhöhte sympathische Aktivität aufwiesen wie Patienten nach einer erfolgreichen Nierentransplantation mit einer exzellenten Funktion des Spenderorgans ohne jegliche Urämiesymptome. Bei nierentransplantierten Patienten, deren funktionsuntüchtige Nieren entfernt worden waren, zeigte sich eine niedrige sympathische Aktivität, die auf dem Niveau der sympathischen Aktivität gesunder Probanden war. Die erhöhte Aktivität des autonomen sympathischen Nervensystems bei chronisch niereninsuffizienten Patienten scheint folglich durch Mediatoren der funktionslosen nativen Nieren hervorgerufen zu werden und unabhängig von im Blut zirkulierenden Urämietoxinen zu sein (Hausberg et al., 2002).

Zusammenfassend kann der S2-Wert als stark abhängig vom Tonus der glatten Gefäßmuskulatur und vom systemischen peripheren Widerstand bewertet werden (Manning et al., 2002). Es ergeben sich daher für Dialysepatienten verschiedene Möglichkeiten, kurzfristige hämodynamische Veränderungen zum Beispiel im Rahmen einer Dialysesitzung oder im Rahmen einer Veränderung der medikamentösen Therapie mit der Applanationstonometrie besser erfassen zu können. Durch Messung der arteriellen Gefäßparameter im Verlauf könnte sich in der Einschätzung des kardiovaskulären Risikoprofils und Optimierung der medikamentösen Therapie ein entscheidender Vorteil ergeben. Unterstützt wird die Aussage bezüglich der Aussagekraft der Optimierung des medikamentösen Therapieregimes durch eine Studie von Leibovitz et al., welche im Jahre 2001 mit der Applanationstonometrie die arterielle Gefäßsteifigkeit von 17 Patienten mit Hypercholesterinämie (Low-Density-Lipoproteins (LDL) > 170 mg/dl) erfasste. Die Patienten erhielten bis zum Untersuchungszeitpunkt keine lipidsenkende Medikation und es waren keine weiteren Risikofaktoren bezüglich Herz-Kreislauferkrankungen bekannt. Diese Patienten wurden für 20 Wochen mit dem Lipidsenker Atorvastatin behandelt. Atorvastatin wurde in einer Dosierung verabreicht, die ausreichte den LDL-Wert unter 100 mg/dl einzustellen. Unter dieser Medikation fiel die Steifigkeit der kleinen Gefäße (S2) signifikant ab. Parallel dazu zeigte sich ein signifikanter Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks (6 mmHg und 3 mmHg), obwohl die Patienten nicht an einem Hypertonus litten. Diese Studie zeigte, dass Atorvastatin bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie die Elastizität der kleinen Gefäße verbesserte. Daraus lässt sich schließen, dass die arterielle Steifigkeit

der kleinen Gefäße (S2) als ein Parameter des Gefäßsystems ein guter Marker in Hinsicht auf Veränderungen durch eine spezielle medikamentöse Therapie darstellt.

In der vorliegenden Arbeit wurde auch überprüft, ob mit der Applanationstonometrie zuverlässige und reproduzierbare Ergebnisse der arteriellen Gefäßsteifigkeit bei chronisch niereninsuffizienten Patienten Stadium 5 erhalten werden können. Da bei den Dialysepatienten sowohl Blutdruckmanschette und Sensor am selben Arm angebracht werden mussten, um die Funktion des arteriovenösen Shunts nicht zu gefährden, mussten Messungen bei gesunden Kontrollperson durchgeführt werden um auszuschließen, dass ipsilaterale oder kontralaterale Positionierung des Sensors zur Blutdruckmanschette einen Einfluss auf die Messergebnisse hatte. Es ergab sich eine gute Korrelation der Ergebnisse, ob die Manschette nun am seitengleichen oder kontralateralen Arm wie das Applanationstonometer angelegt wurde (Spearman-Korrelation, $r=0,81$, $p<0.0001$, und $r=0,87$, $p<0.0001$; $n=27$).

Außerdem wurde die kurzfristige Reproduzierbarkeit durch Messen von S1 und S2 in einem Zeitintervall von 5 Minuten nach komplettem An- und Ablegen von Manschette und Sensor sowie die längerfristige Reproduzierbarkeit in einem Zeitintervall von 24 Stunden überprüft. Die arterielle Steifigkeit der großen (S1) und der kleinen Gefäße (S2) von 31 chronisch niereninsuffizienten Patienten Stadium 5 korrelierte nach einem kurzen Zeitintervall nach komplettem An- und Ablegen mit den Anfangswerten (S1: $r=0,78$; $p<0,0001$ und S2: $r=0,63$; $p=0,0002$; $n=31$). Auch in einem Zeitraum von 24 Stunden zeigte sich bei diesen Patienten eine signifikante Korrelation bezüglich der arteriellen Gefäßsteifigkeit (S1: $r=0,45$, $p=0,001$; und S2: $r=0,55$, $p=0,001$; $n=31$).

Die Ermittlung des Variationskoeffizienten der arteriellen Steifigkeit der großen (S1) und der kleinen Gefäße (S2) aus 34 Messungen bei einer gesunden Kontrollperson unterlegte die Reproduzierbarkeit. Der Variationskoeffizient von S1 betrug 9,44%, der Variationskoeffizient von S2 betrug 17,87%.

Die Werte der arteriellen Steifigkeit der großen (S1) und der kleinen Gefäße (S2) wurden mit dem Augmentations-Index verglichen um die Aussagekraft dieser Elastizitätsparameter zu überprüfen. Bei 52 gesunden Probanden erfolgte die Ermittlung von S1 und S2 mit dem HDI - CardioVascular Profiling Instrument sowie die Ermittlung des Augmentations-Index mit dem SphygmoCor System (Pulse Wave Velocity System, PWV / Blood Pressure Analysis; System BPAS). Der Augmentations-Index wird aus dem Verhältnis des Pulsdruckes des zweiten diastolischen Gipfels zum

ersten systolischen Gipfel der Pulswelle errechnet und repräsentiert die Quantität der reflektierten arteriellen Pulswellen auf die primäre anterograd verlaufende Pulswelle (Hayward et al., 2002). Es stellte sich durch den Vergleich mit dem Augmentations-Index heraus, dass die Elastizitätsparameter S1 bzw. S2 als zuverlässige Parameter in der Einschätzung der arteriellen Gefäßsteifigkeit bewertet werden können (Spearman-Korrelation, S1: $r=0,3781$; $p=0,0057$; $n=52$ / S2: $r=0,6403$; $p<0,0001$; $n=52$), da der Augmentations-Index in der Beurteilung des Gefäßzustandes einen durch zahlreiche klinische Studien gesicherten Stellenwert hat (Woodman et al., 2005; Brown 1999). Besonders bezüglich der Überlebensrate bei dialysepflichtigen chronisch niereninsuffizienten Patienten Stadium 5 stellt der Augmentations-Index einen wertvollen Vorhersageparameter dar (Covic et al., 2004).

Außerdem wurde untersucht, ob die Applanationstonometrie Unterschiede zwischen 31 chronisch niereninsuffizienten Patienten Stadium 5 und 40 nierengesunden Personen ohne kardiovaskuläre Erkrankungen erfasst. Chronisch niereninsuffiziente Patienten haben eine deutlich erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität verglichen mit der Normalbevölkerung (Covic et al., 2005; Foley et al., 1998; Locatelli et al., 2001 und 2004; Fried et al., 2005). Dies wird insbesondere durch arteriosklerotische Gefäßprozesse vergleichbar mit einem beschleunigten Alterungsprozess hervorgerufen (Cohen et al., 2002; Goldsmith et al., 2004), was sich in einem Anstieg der arteriellen Gefäßsteifigkeit bemerkbar macht. Die Pulswellen werden bei dialysepflichtigen chronisch niereninsuffizienten Patienten aufgrund der vermehrten arteriellen Steifigkeit stärker und früher in der Peripherie reflektiert. Dies führt zu einer Überlagerung des systolischen und diastolischen Pulswellengipfels und damit zu einer hohen Amplitude der Pulswelle. Somit weist die mit der Applanationstonometrie erfasste Pulswellenform eines Dialysepatienten im Vergleich zu der einer gesunden Person einen ausgeprägteren systolischen Gipfel und einen weniger deutlich ausgeprägten zweiten diastolischen Gipfel auf.

Ferner ließ sich bei den chronisch niereninsuffizienten Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen eine signifikante Erhöhung der arteriellen Steifigkeit der großen Gefäße (S1) nachweisen ($1,48\pm 0,13$ mmHg/ml, $n=31$ vs. $0,98\pm 0,11$ mmHg/ml, $n=40$; $p=0,0002$). Dies untermauert die Annahme, die Steifigkeit der großen Gefäße (S1) habe einen prädiktiven Stellenwert bezüglich der kardiovaskulären Mortalität bei dialysepflichtigen terminal niereninsuffizienten Patienten darstellt (Blacher

et al., 1999; Blacher et al., 2001; Guerin et al., 2001; Groothoff et al., 2002; Goldsmith et al., 2004; Safar et al., 2003).

Dies lässt sich außerdem gut in Zusammenhang bringen mit Untersuchungen, die zeigten, dass durch eine vermehrte arterielle Gefäßsteifigkeit Pulswellenreflexionen verstärkt und früher entstehen, so dass die reflektierten Wellen die Aorta und großen Arterien in der Systole und nicht wie physiologischerweise in der Diastole erreichen. Es resultiert eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks und des Pulsdrucks sowie eine Erniedrigung des diastolischen Blutdrucks (O'Rourke et al., 2002; Izzo et al., 2001). Dies hat einen negativen Einfluss auf die linksventrikuläre Funktion durch Erhöhung der myokardialen Nachlast mit Induktion einer Hypertrophie des linken Ventrikels, Erhöhung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs und Beeinträchtigung der ventrikulären Ejektionsleistung, was auf Dauer zu einer Linksherzinsuffizienz führen kann, und wiederum zu einer vermehrten arteriellen Gefäßsteifigkeit der großen Gefäße (S1) führt, so dass ein Circulus vitiosus entsteht (Glasser et al.; 1997; Cohn, 2006; Izzo et al., 2001; Safar et al., 2003; Mun et al., 2002; Goldsmith et al., 2004; McVeigh, 2003).

Die arterielle Steifigkeit der kleinen Gefäße (S2) zeigte im Gegensatz zur arteriellen Steifigkeit der großen Gefäße (S1) keinen signifikanten Unterschied zwischen den chronisch niereninsuffizienten Patienten Stadium 5 und den gesunden Kontrollpersonen ($32,58 \pm 5$ mmHg/mL, $n=31$ vs. $24,71 \pm 1,84$ mmHg/mL; $n=40$; $p=0,458$), was verdeutlicht, dass der S2-Wert kein Parameter ist, der Langzeitveränderungen erfasst und was die oben aufgeführte Theorie bezüglich der Abhängigkeit des S2-Wertes vom Tonus der glatten Gefäßmuskulatur und vom systemischen peripheren Widerstand unterstützt. Allerdings muss diesbezüglich angemerkt werden, dass die arterielle Gefäßsteifigkeit mit zunehmendem Lebensalter ansteigt. Da Dialysepatienten Gefäßveränderungen vergleichbar mit einem beschleunigten Alterungsprozess aufweisen (Cohen et al., 2002; Goldsmith et al., 2004), wäre eigentlich ein signifikanter Anstieg von S2 bei dieser Patientengruppe zu erwarten, die Ergebnisse dieser Arbeit konnten diese Theorie jedoch nicht bestätigen. Die Begründung dafür, dass bei chronisch niereninsuffizienten Patienten Stadium 5 und gesunden Personen kein signifikanter Unterschied von S2 nachgewiesen werden konnte, könnte zum einen an einer zu niedriger Probandenzahl von 31 Dialysepatienten und 40 gesunden Kontrollpersonen liegen, zum anderen an einer zu geringen durchschnittlichen Dialysebehandlungsdauer dieser Patienten von 25 ± 9 Monaten liegen. Allerdings konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die Gefäßsteifigkeit sowohl der großen (S1) als auch der kleinen Arterien (S2) mit der

Dialysebehandlungsdauer ansteigt. Auf diesen Sachverhalt wird im folgenden Abschnitt näher eingegangen.

In dieser Arbeit wurde überprüft, welche Faktoren bei chronisch niereninsuffizienten Patienten im Stadium 5 Einfluss auf die mit der Applanationstonometrie an der Arteria radialis gemessene arterielle Gefäßsteifigkeit haben.

Es konnte nachgewiesen werden, dass durch eine zunehmende Dauer der Dialysebehandlung (Dialysedauer in Monaten) der Anteil der Patienten mit einer erhöhten arteriellen Steifigkeit der großen (S1) und der kleinen Arterien (S2) signifikant zunahm. Dieser signifikante Anstieg der Steifigkeit der großen Gefäße (S1) bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz könnte eine dialyseinduzierte Langzeitveränderung der Gefäße darstellen. Im Folgenden werden dafür zwei Argumente näher erklärt. Erstens werden bei Hämodialysepatienten Verkalkungsprozesse der Gefäße zusätzlich zu dem beschleunigten Alterungsprozess, den diese Patienten aufweisen, durch Urämietoxine und eine erhöhte Kalzium- und Phosphatkonzentration hervorgerufen, was zu einer Zunahme der arteriellen Steifigkeit der großen Gefäße (S1) führt (Goldsmith et al., 2004). Zweitens befinden sich durch die Zunahme der arteriellen Steifigkeit der kleinen Arterien (S2) in Abhängigkeit von der Dialysebehandlungsdauer, die reflektierenden Abschnitte der distalen arteriellen Kompartimente bei chronisch niereninsuffizienten Patienten Stadium 5 physikalisch gesehen näher an der Aorta, so dass es früher zu Pulswellenreflexionen kommt, was die zentralen Arterien in der Systole beeinflusst. Wiederholte Störungen der zentralen Arterien dieser Art können schlussendlich zu einer erhöhten Steifigkeit der großen Arterien (S1) führen, was eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks zur Folge haben kann. Die Korrelation von S1 mit dem systolischen Blutdruck konnte auch in dieser Arbeit nachgewiesen werden ($r=0,47$, $p=0,007$). Eine Korrelation von S1 mit dem diastolischen Blutdruck ließ sich nicht nachweisen ($r=0,18$, $p=0,328$). Gleichermäßen ließ sich keine Korrelation zwischen der arteriellen Steifigkeit der kleinen Gefäße (S2) und den systolischen und diastolischen Blutdruckwerten nachweisen ($r=0,22$, $p=0,235$ und $r=0,15$, $p=0,235$). Im Gegensatz dazu wiesen Beltran et al. in einer Studie im Jahre 2001 bei 19 Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie und bei 29 Patienten mit essentieller Hypertonie eine signifikante Erhöhung von S2 im Vergleich mit 47 normotensiven Probanden nach. Die Werte von S1 und S2 scheinen ferner von der Körpergröße und vom Körpergewicht abhängig zu sein, im Rahmen dieser Arbeit konnte diesbezüglich ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden (S1 und Körpergröße, $r=-0,58$, $p=0,001$; S1

und Körpergewicht, $r=-0,62$, $p=0,001$; S2 und Körpergröße, $r=-0,63$, $p=0,001$; S2 und Körpergewicht, $r=-0,42$, $p=0,019$; $n=31$). Dieser Sachverhalt wird durch frühere Studien untermauert, in denen festgestellt wurde, dass kleinere Personen verhältnismäßig höhere S2-Werte aufweisen (Rietschel et al., 2001). Die arterielle Steifigkeit der kleinen Gefäße (S2) zeigte außerdem eine positive Korrelation mit dem Lebensalter, folglich nimmt sie mit steigendem Lebensalter zu (McVeigh et al., 1999; Arnett et al., 2001).

In dieser Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen der arteriellen Gefäßsteifigkeit und verschiedenen Laborparametern nachgewiesen werden. S1 und S2 korrelierten bei den 31 chronisch niereninsuffizienten Patienten Stadium 5 nicht mit den Serumwerten von Hämoglobin ($r=0,03$, $p=0,88$ bzw. $r=-0,01$, $p=0,94$), Kreatinin ($r=-0,24$, $p=0,19$ bzw. $r=-0,02$, $p=0,91$), Harnstoff ($r=-0,11$, $p=0,55$ bzw. $r=0,15$, $p=0,43$), Harnsäure ($r=0,12$, $p=0,54$ bzw. $r=0,21$, $p=0,27$) und dem Kalzium-Phosphat-Produkt ($r=-0,08$, $p=0,69$ bzw. $r=0,11$, $p=0,56$). Es scheint, dass die erhöhte arterielle Gefäßsteifigkeit chronisch niereninsuffizienter Patienten von anderen urämie-assoziierten und Dialyse-assoziierten Faktoren abhängig ist. Es wäre sinnvoll, Langzeit und Interventionsstudien durchzuführen, um die Ursachen, welche zu einer erhöhten Gefäßsteifigkeit führen, besser identifizieren zu können.

Des Weiteren wurde in der vorliegenden Arbeit überprüft, ob die Art der Nierenersatztherapie (extrakorporale Hämodialyse versus kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse) einen Einfluss auf die arterielle Gefäßsteifigkeit und somit auf die Entwicklung kardiovaskulärer Komplikationen hat. Die extrakorporale Hämodialyse und die kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (CAPD) sind sehr unterschiedliche Nierenersatztherapieverfahren. Patienten mit Peritonealdialyse sind einer hohen Glukosezufuhr und damit möglichen metabolischen Nebeneffekten ausgesetzt, wie Adipositas, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie, dies ist prädisponierend für koronarischämische Komplikationen. Chronische Hyperhydratation erhöht das Risiko für chronischen Bluthochdruck mit konsekutiver Hypertrophie des linken Ventrikels (Locatelli et al., 2001). Ein hoher Anteil an Peritonealdialysepatienten leidet an einem Hypertonus (Cocchi et al., 1999).

Bisher bestand die Annahme, die Art der Nierenersatztherapie (HD, CAPD) habe keinen Einfluss auf die Mortalität und auf die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen, wie insbesondere ischämische Herzerkrankungen und chronische Herz-

insuffizienz. Allerdings sei das Vorhandensein einer kardiovaskulären Erkrankung zu Beginn der Nierenersatztherapie mit einer erniedrigten Überlebensrate verbunden (Locatelli et al., 2001). In der hier vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die arterielle Gefäßsteifigkeit der großen Gefäße (S1) innerhalb eines Zeitraumes von 12 Monaten bei terminal niereninsuffizienten Patienten unter CAPD einen signifikanten Anstieg von $1,02 \pm 0,09$ mmHg/ml auf $1,22 \pm 0,13$ mmHg/ml ($p < 0,05$; $n = 10$) aufwies. Bei den Patienten unter extrakorporaler Hämodialyse ließ sich noch keine signifikante Veränderung bezüglich der Werte von S1 in einem Zeitintervall von 12 Monaten nachweisen ($p > 0,05$, $n = 9$). Dies könnte damit zusammenhängen, dass sich unter CAPD pathologische Arterienwandveränderungen schneller entwickeln als unter HD. Die Werte der arteriellen Steifigkeit der kleinen Gefäße (S2) zeigte bei diesen beiden Gruppen keine signifikante Veränderung innerhalb eines Jahres (CAPD-Patienten: $p > 0,05$, $n = 10$; HD-Patienten: $p > 0,05$, $n = 9$). Es sollten weitere Studien folgen, um Unterschiede in der Entwicklung kardiovaskulärer Komplikationen zwischen den beiden Nierenersatztherapieverfahren besser identifizieren zu können, unter anderem weil die Ergebnisse, die im Rahmen dieser Arbeit erhoben wurden, kritisch betrachtet werden müssen, da man bei solch einem kleinen Probandenkollektiv von nur 10 CAPD-Patienten und 9 Hämodialysepatienten keine definitive Aussage treffen kann.

Allgemeine Beschränkungen der applanationstonometrischen Bestimmung der arteriellen Gefäßsteifigkeit:

Die Interpretation der Daten zur Compliance bzw. arteriellen Steifigkeit muss sorgfältig erfolgen, um falsche Schlussfolgerungen zu vermeiden. Ein wichtiger Punkt ist, dass die arterielle Steifigkeit und ihre Variablen vom Dehnungsdruck in den Gefäßen abhängen. Durch Dehnung der Gefäßwand nimmt die Compliance und Dehnbarkeit ab, die arterielle Steifigkeit nimmt zu. In vielen Studien, die sich bisher mit der arteriellen Steifigkeit beschäftigt haben, wurde dieser Punkt ignoriert (Izzo et al., 2001). Daher kam teilweise die unangebrachte Feststellung zustande, die arterielle Steifigkeit ließe sich durch einen bestimmten Wirkstoff verbessern, obwohl diese Verbesserung nur Resultat eines erniedrigten Blutdruckes war (Izzo et al., 2001). In dieser Arbeit waren die Werte der arteriellen Steifigkeit der großen (S1) und der kleinen Gefäße (S2) nicht vom Blutdruckniveau abhängig, da das Applanationstonometer die Pulswellen automatisch auf den aktuellen oszillometrisch gemessenen Blutdruck eichte.

Bei Kindern liefern die Messwerte der Applanationstonometrie keine aussagekräftigen Informationen, da die Pulswellenkontur von Kindern paradoxerweise der von älteren Menschen sehr ähnlich ist. Dies lässt sich durch eine frühe Rückkehr der reflektierten Wellen von den peripheren Gefäßabschnitten zu den zentralen Arterien erklären, die durch die geringe Körpergröße der Kinder hervorgerufen wird, obwohl die Aorta bei Kindern noch sehr dehnbar und die Pulswellengeschwindigkeit relativ langsam ist. Außerdem haben Kinder eine relativ lange linksventrikuläre Schlagvolumenauswurfzeit, so dass die reflektierten Wellen die zentralen Arterien in der Systole und nicht wie bei gesunden Erwachsenen in der Diastole erreichen (O'Rourke et al., 2001).

Außerdem muss man bedenken, dass die arterielle Gefäßsteifigkeit im proximalen und distalen Gefäßbett, sowie in den einzelnen parallelgeschalteten Organkreisläufen durch verschiedene physiologische und regional zirkulatorische Gegebenheiten, sowie vasoaktive Stimuli unterschiedlich ist. Daher kann die Compliance bzw. die arterielle Gefäßsteifigkeit nicht generell als ein Parameter der Gefäßzustandes des ganzen Körpers betrachtet werden. Sie ist in den einzelnen Gefäßabschnitten den unterschiedlichen Anforderungen angepasst (Izzo et al.; Manning et al., 2002; O'Rourke et al., 2002). Allerdings kann dieses Problem durch Festlegung von konstanten Messbedingungen beseitigt werden. In Verlaufsuntersuchungen früherer Studien sowie anhand von Messungen unter gleichen Bedingungen konnte eine Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse der applanationstonometrisch erhaltenen Werte der arteriellen Gefäßsteifigkeit nachgewiesen werden (Wilkinson et al., 2002).

Arteriosklerotische Prozesse und die Bildung von Gefäßplaques werden durch die Risikofaktoren Blutdruck, Dyslipidämie, Alter, Geschlecht, Entzündungsprozesse und dem Kalzium-Phosphat-Metabolismus beeinflusst. Unter der Annahme, das Ausmaß der Arteriosklerose sei durch Bestimmung der arteriellen Steifigkeit zuverlässig abschätzbar, müssen diese Risikofaktoren in der statistischen Analyse berücksichtigt werden, um nicht als Störfaktoren in Erscheinung zu treten. Ohne Berücksichtigung der Risikofaktoren in der statistischen Analyse, spiegelt die arterielle Steifigkeit und ihre Parameter (Augmentations-Index und Pulswellengeschwindigkeit) nur die Abhängigkeit der Arteriosklerose von den Risikofaktoren wieder. Covic et al. wiesen im Jahre 2005 eine signifikante Korrelation des Augmentations-Index bzw. der Pulswellengeschwindigkeit mit dem Schweregrad der Arteriosklerose bei terminal niereninsuffizienten Patienten nach, welche unabhängig von Blutdruck, Dyslipidämie, Alter, Geschlecht, Entzündungsprozessen und dem Kalzium-Phosphat-Metabolismus war. Weiterhin wiesen Covic

et al. den günstigen Effekt einer Nierentransplantation auf die Gefäßbeschaffenheit bei terminal niereninsuffizienten Patienten durch Messung der Pulswellengeschwindigkeit sowie des Augmentations-Index nach. Trotz dieser Ergebnisse sollten weitere Untersuchungen folgen, um die Aussagekraft der arteriellen Gefäßsteifigkeit und ihrer Parameter besser zu validieren.

Die Konsequenzen, die sich aus der Beurteilung des arteriellen Gefäßzustandes durch die mit der Applanationstonometrie erhaltenen Werte der arteriellen Gefäßsteifigkeit der großen (S1) und der kleinen Gefäße (S2) ergeben, könnten einen präventiven Nutzen bezüglich des kardiovaskulären Risikos bei chronisch niereninsuffizienten Patienten Stadium 5 haben. Durch eine regelmäßige Anwendung dieser Untersuchungsmethode könnten Auffälligkeiten, die mit der Dialyse sowie der medikamentösen Behandlung zusammenhängen, identifiziert, protokolliert und dadurch die Therapie modifiziert werden.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Chronisch niereninsuffiziente Patienten Stadium 5 (terminale Niereninsuffizienz) haben eine erheblich erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Es ist bekannt, dass bei diesen Patienten eine Erhöhung der arteriellen Gefäßsteifigkeit einen Risikofaktor darstellen kann. In der vorliegenden Arbeit wurde der Gefäßzustand mit einer nichtinvasiven Methode bei chronisch niereninsuffizienten Patienten Stadium 5 unter extrakorporaler Hämodialyse (n=31) und unter Peritonealdialyse (CAPD, n=19) sowie bei gesunden Kontrollpersonen (n=40) näher untersucht.

Die arterielle Steifigkeit der großen Gefäße (S1) und der kleinen Gefäße (S2) wurde nichtinvasiv durch die Analyse der Pulswelle, die mittels Applanationstonometrie über der Arteria radialis gemessen wurde, bestimmt.

Zunächst wurde bei gesunden Kontrollpersonen die methodische Zuverlässigkeit der Applanationstonometrie bezüglich der Erfassung funktioneller Veränderungen des arteriellen Gefäßsystems überprüft. Eine Vasokonstriktion durch Eintauchen der Hand in Eiswasser (Eiswasserversuch) führte zu einem signifikanten Anstieg der arteriellen Gefäßsteifigkeit S2. Eine Vasodilatation durch Nitroglyceringabe führte dagegen zu einer signifikanten Verminderung der arteriellen Gefäßsteifigkeit S2. Während der Durchführung des Schellong-Tests (Orthostase-Test) kam es beim Übergang vom Liegen zum Stehen im Rahmen der Vasokonstriktion zu einem signifikanten Anstieg der Steifigkeit der großen Gefäße (S1) und der kleinen Gefäße (S2). Weiterhin zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Bestimmung der Steifigkeit der großen Gefäße (S1) sowie der kleinen Gefäße (S2) und dem Augmentations-Index, einem Parameter, der mit einem weiteren etablierten nichtinvasiven Mess-System zur nichtinvasiven Bestimmung der Gefäßsteifigkeit mittels Applanationstonometrie erfasst wurde.

Nun wurde bei chronisch niereninsuffizienten Patienten Stadium 5 die Reproduzierbarkeit der Gefäßmessungen überprüft. Wiederholte Messungen mit Ab- und Anlegen des Tonometers innerhalb eines kurzen Zeitraums von 5 Minuten und auch innerhalb eines langen Zeitraums von 24 Stunden zeigten eine reproduzierbare Bestimmung der arteriellen Gefäßsteifigkeit S1 und S2 bei chronisch niereninsuffizienten Patienten Stadium 5. Der Variationskoeffizient war 9,4% für S1 und 17,8% für S2.

Die arterielle Steifigkeit der großen Gefäße (S1) war bei chronisch niereninsuffizienten Patienten Stadium 5 (Hämodialyse-Patienten) im Vergleich zu den gesunden Kontroll-

personen signifikant erhöht ($1,48 \pm 0,13$ mmHg/ml, $n=31$ vs. $0,98 \pm 0,11$ mmHg/ml, $n=40$; Mittelwerte \pm SEM; $p=0,0002$). Die arterielle Steifigkeit der kleinen Gefäße (S2) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Die arterielle Steifigkeit der großen Gefäße (S1) zeigte eine signifikante Korrelation mit dem systolischen Blutdruck, nicht aber mit dem diastolischen Blutdruck. Die arterielle Steifigkeit der großen Gefäße (S1) zeigte eine signifikante Korrelation mit der Körpergröße, nicht aber mit Laborparametern wie Hämoglobin, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure oder Kalzium-Phosphatprodukt.

In der Querschnittsuntersuchung zeigte sich, dass mit zunehmender Dauer der Dialysebehandlung (Dialysedauer in Monaten) der Anteil an terminal niereninsuffizienten Patienten mit erhöhter arterieller Steifigkeit der großen Gefäße (S1) sowie der kleinen Gefäße (S2) zunimmt. Bei Wiederholungsmessungen bei 9 chronisch niereninsuffizienten Patienten Stadium 5 (Hämodialyse-Patienten) zeigte sich innerhalb von 12 Monaten noch keine signifikante Veränderung der arteriellen Steifigkeit der großen Gefäße (S1) ($1,20 \pm 0,18$ mmHg/ml vs. $1,14 \pm 0,09$ mmHg/ml; $p>0,05$). Dagegen zeigten Wiederholungsmessungen bei 10 chronisch niereninsuffizienten Patienten Stadium 5 (CAPD-Patienten) innerhalb von 12 Monaten einen signifikanten Anstieg der arteriellen Steifigkeit der großen Gefäße (S1) von $1,02 \pm 0,09$ mmHg/ml auf $1,22 \pm 0,13$ mmHg/ml ($p<0,05$).

Zusammenfassend zeigt die Arbeit, dass bei chronisch niereninsuffizienten Patienten Stadium 5 mit nichtinvasiven Messungen eine erhöhte Steifigkeit der arteriellen Gefäße nachweisbar ist. Die Etablierung einer solchen Methode im klinischen Alltag, welche das individuelle Risiko bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse abschätzen kann, könnte bei terminal niereninsuffizienten Patienten einen präventiven Nutzen haben, da das Therapieregime bei diesen Patienten optimiert werden könnte.

8 LITERATUR

- 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* 14(3):200-5, 2001
- 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* 6:121-125, 1995
- Baulmann J: Die prognostische Bedeutung der Pulswellengeschwindigkeit. *MedReport* Nr. 45, 29. Jahrgang 2005
- 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* 14: 1007-11, 2001
- Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM: Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 99:2434-2439, 1999
- Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM: Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 38:938-942, 2001
- Blacher J, Safar ME, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM: Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease. *Kidney International* 63:1852-1860, 2003
- 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* 31:607-617, 1998
- Brown Yasmin: Similarities and differences between augmentation index and pulse wave velocity in the assessment of arterial stiffness. *QJM* 92:595-600, 1999
- Chemla D, Hébert J-L, Coirault C, Zimani K, Suard I, Colin P, Lecarpentier Y: Total arterial compliance estimated by stroke volume-to-aortic pulse pressure ratio in humans. *Physiological Society*: 0363-6135, 1998
- Cocchi R, Degli Esposti E, Fabbri A, Lucatello A, Stuarani A, Quarello F, Boero R, Bruno M, Dadone C, Favazza A, Scanziani R, Tommasi A, Giangrande A: Prevalence of hypertension in patients on peritoneal dialysis: Results of an Italian multicentre study. *Nephrol Dial Transpl* 14:536-540, 1999

- Cockcroft JR, Wilkinson IB: Arterial stiffness and pulse contour analysis: an age old concept revisited. *Clinical Science* 103: 379-380, 2002
- Cohen DL, Townsend RR: Large and small artery compliance changes during hemodialysis. *Am J Hypertens* 15:236-239, 2002
- Cohn JN, Finkelstein S, McVeigh G, Morgan D, LeMay L, Robinson J, Mock J: Noninvasive pulse wave analysis for the early detection of vascular disease. *Hypertension* 26:503-508; 1995
- Cohn, JN: Arterial Stiffness, Vascular disease, and risk of cardiovascular events. *Circulation* 113:601-603, 2006
- Covic A, Goldsmith DJA, Tatomir PG Covic M: Haemodialysis acutely improves endothelium-independent vasomotor function without significantly influencing the endothelium-mediated abnormal response to a β 2-agonist. *Nephrol Dial Transplant* 19:637-643, 2004
- Covic A, Haydar AA, Bhamra-Ariza P, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ: Aortic pulse wave velocity and arterial wave reflections predict the extent and severity of coronary artery disease in chronic kidney disease patients. *J Nephrol.* 18:388-396, 2005
- Daugirdas JT: Second generation logarithmic estimates of variable volume single-pool Kt/V. *J Am Soc Nephrol* 4:1205-1212, 1993
- Duprez DA, Kaiser DR, Whitwam Wayne, Finkelstein S, Belalcazar A, Patterson R, Glasser S, Cohn JN: Determinants of radial artery pulse wave analysis in asymptomatic individuals. *AJH* 17:647-653, 2004
- Eifinger F, Wahn F, Querfeld U, Pollok M, Gevargez A, Kriener P, Grönemeyer D: Coronary artery calcifications in children and young adults treated with renal replacement therapy. *Nephro Dial Transplant* 15: 1892, 2000
- Finkelstein, S.M.;Collins, V.R; and Cohn, J.N. "Arterial vascular compliance response to vasodilators by fourier and pulse contour analysis. *Hypertension* 12:380-387, 1988
- Finkelstein SM, Cohn JN: First- and third-order models for determining arterial compliance. *Hypertension* 10:11-4, 1992
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 9:16-S23, 1998

- 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 funktion as a predictor of noncardiovascular mortality. *J Am Soc Nephrol* 16: 3728-3735, 2005
- Glasser SP, Arnett DK, Mc Veigh GE, Finkelstein SM, Bank AJ, Morgan DJ, Cohn JN: Vascular compliance and cardiovascular disease. A risk factor or a marker. *American Journal of Hypertension* 10:1175-1189,1997
- Goldsmith D, Ritz E, Covic A: Vascular calcification: A stiff challenge for the nephrologist. *Kidney Int* 66:1315-1333, 2004
- Guerin 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* 103:987-992, 2001
- 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.* 342:1478-83, 2000
- Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M, DeGroot E, Stok W, Bos WJ, Davin JC, Lilien MR, VanDeKar NC, Wolff ED, Heymans HS: Increased arterial stiffness in young adults with end-stage renal disease since childhood. *J Am Soc Nephrol* 13:2953-2961, 2002
- Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, Barenbrock M, Hohage H, Kisters K, Dietl KH, Rahn KH: Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation* 106:1974-1979, 2002
- Hayward CS, Kraidly M, Webb CM, Collins P: Assessment of endothelial function using peripheral waveform analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 40, 2002
- Herold G. und Mitarbeiter, *Innere Medizin*, 2006
- Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM: The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 62:1524-1538, 2002
- Hypertension Diagnostics Inc. HDI/Pulswave CR-2000 Research CardioVascular Profiling System Operator`s Manual. Logan, Minn: Hypertension Diagnostics; 2000
- Izzo JL, Shykoff BE: Arterial Stiffness: Clinical Relevance, Measurement, and Treatment. *Hypertension, Rev Cardiovasc Med.* 2:29-40, 2001

- Leibovitz E, Hazanov N, Zimlichman R, Shargorodsky M, Gavish D: Treatment with Atorvastatin improves small artery compliance in patients with severe hypercholesterolemia. *Am J Hypertens* 14:1096-1098, 2001
- 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 modality of treatment in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 12:2411-2417, 2001
- Locatelli F, Covic A, Chazot C, Leunissen K, Luno J, Yaqoob M: Optimal composition of the dialysate, with emphasis on its influence on blood pressure. *Nephrol Dial Transplant* 19: 785-796, 2004
- London GM, Blacher J, Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME: Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension*. 38:434-438, 2001
- Manning TS, Shykoff BE, Izzo JL: Validity and reliability of diastolic pulse contour analysis (Windkessel model) in humans. *Hypertension* 39:963-968, 2002
- 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* 33:1392-1398, 1999
- McVeigh GE: Pulse waveform analysis and arterial wall properties. *Hypertension* 41:1010-1011, 2003
- Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM, Chowienczyk PJ: Determination of age-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis. *Clinical Science* 103:371-377, 2002
- Mun, Kyung-Won and Soh, Kwang-Sup: Change of arterial pulse shape during a cold pressor test. *Journal of the Korean Physical Society* 40:289-292, 2002
- Nürnberg J: Die prognostische Bedeutung des Augmentations-Index. *MedReport* Nr. 45, 2005
- O'Rourke MF, Pauca A, Jiang XJ: Pulse wave analysis. *Br J Clin Pharmacol* 51:507-522, 2001
- O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE: Clinical applications of arterial stiffness. *American Journal of Hypertension* 15:426-444, 2002
- Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM: Stiffness of capacitive and conduit arteries. Prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 45:592-596, 2005

- Pauca AL, Kon ND, O'Rourke MF: Benefit of glyceryl trinitrate on arterial stiffness is directly due to effects on peripheral arteries. *Heart* 91:1428-1432, 2005
- 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* 37:15-22, 2001
- Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H: Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 107:2864-2869, 2003
- Safar ME: Wave reflections and cardiovascular epidemiology and therapeutics. *European heart journal* 26, 2609-2610, 2005
- Sigrist M, Bungay P, Taal MW, McIntyre CW: Vascular calcification and cardiovascular funktion in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 21:707-714, 2006
- Weber T, Auer Johann, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R, Eber B: Arterial stiffness, wave reflections, and risk of coronary artery disease. *Circulation* 109:184-189, 2004
- Wilkinson IB, Cockcroft JR, Webb DJ: Pulse wave analysis and arterial stiffness. *J Cardiovasc Pharmacol* 32: 33-37, 1998
- Wilkinson IB, Hall IR, MacCallum H, Mackenzie IS, McEniery CM, van der Arend BJ, Shu Y-E, MacKay LS, Webb DJ, Cockcroft JR: Pulse-wave analysis. Clinical evaluation of noninvasive, widely applicable method for assessing endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22:147-152, 2002
- Wilson PW, Kauppila LI, O'Donnell CJ, Kiel DP, Hannan M, Polak JM, Cupples LA: Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality. *Circulation* 103:1529-1534, 2001
- Woodman RJ, Kingwell BA, Beilin LJ, Hamilton SE, Dart AM, Watts GF: Assessment of central and peripheral arterial stiffness: studies indicating the need to use a combination of techniques. *Am J Hypertens* 18:249-260, 2005
- www.quasi-niere.de/deutsch/bericht/04
- Zobel LR, Finkelstein SM, Carlyle PF, Cohn JN: Pressure pulse contour analysis in determining the effect of vasodilator drugs on vascular hemodynamic impedance characteristics in dogs. *Am Heart J* 100:81-88, 1980

9 EIGENE PUBLIKATIONEN

I. Publikationen

Alexandra Scholze, Alexandra Maier, Franziska Stocks, Fadi Karamohamad, Roland Vetter, Walter Zidek and Martin Tepel: Sustained increase of extracellular calcium concentration causes arterial vasoconstriction in humans. *J Hypertens* 23: 2049-54, 2005

II. Publizierte Kongressbeiträge

Scholze A, Maier A, Stocks F, van der Giet M, Tepel M (2003):
Reduced arterial compliance during haemodialysis treatment.
Nephrol Dial Transplant 18 Suppl 4:420

III. Posterpräsentationen

Scholze A, Maier A, Stocks F, Karamohamad F, Tepel M (2005)
Effect of serum calcium on vascular reactivity during haemodialysis treatment.
XLII Congress European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association, Istanbul, Turkey, June 04-07, 2005

Scholze A, Maier A, Stocks F, Zidek W, Tepel M (2005)
Vascular stiffness during orthostatism in healthy controls and patients with renal failure.
3rd World Congress of Nephrology, 18th Congress of the International Society of Nephrology, Singapore, June 26-30, 2005

Scholze A, Maier A, Stocks F, Karamohamad F, Tepel M (2005)
Increased serum calcium causes vasoconstriction during haemodialysis treatment. Kongress für Nephrologie, Saarbrücken 17.-20. September 2005, Poster P11

10 LEBENSLAUF

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

11 DANKSAGUNG

An erster Stelle bedanke ich mich bei Herrn Professor Dr. Martin Tepel und Frau Dr. Alexandra Scholze bei für die hervorragende Betreuung, die große Geduld und Zeit sowie die Hilfe bei allen Fragen und Problemen, mit der sie mich immer unterstützt haben.

Herrn Professor Dr. Walter Zidek danke ich für die freundliche Aufnahme in der Abteilung sowie das meiner Arbeit entgegengebrachte Interesse.

Bei Franziska Stocks möchte ich mich für die tolle Zusammenarbeit im Rahmen der Doktorarbeit und während des Studiums bedanken.

Herrn Prof. Dr. M. Hausberg danke ich für die Zusammenarbeit bei der Durchführung der Mikroneurographie des Nervus peroneus.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Dialysestation und der nephrologischen Station der Charité–CBF sowie den Dialysepraxen in Berlin und Brandenburg, insbesondere dem KFH Nordgraben, möchte ich für die gute Kooperation und Zusammenarbeit danken.

Bei meinen Eltern bedanke ich mich für die finanzielle Unterstützung, ohne die ich nicht die nötige Ruhe und Zeit gehabt hätte, diese Promotion zu verfassen sowie dafür, dass sie immer für mich da sind.

Daniela Bleck, Christine Pöll, Maren Urban und Daniel Hellermann danke ich für die Hilfe bei Computerproblemen.

Erklärung an Eides Statt

„Ich, Alexandra-Nina Maier, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Bestimmung arterieller Gefäßeigenschaften mittels nichtinvasiver Gefäßmessung bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz Stadium 5 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.“

17.07.2006