

Aus der Klinik für Endokrinologie und Nephrologie
der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

Nicht-invasive Bestimmung von Gefäßwandeigenschaften bei Patienten
mit arterieller Hypertonie und chronischer Niereninsuffizienz während der Nacht
im Vergleich zu Normotonikern

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

vorgelegt der medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Abu Libdeh, Khalil
aus Qalqilia/Westbank

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. M. Tepel
2. Priv.-Doz. Dr. med. T. Westhoff
3. Priv.-Doz. Dr. med. B. Henning

Datum der Promotion: **09.09.2011**

Inhaltverzeichnis

1.	Einleitung	
1.1.	Arterieller Hypertonus	4
1.2.	Chronische Niereninsuffizienz	7
2.	Material und Methoden	
2.1.	Studiendurchführung	14
2.2.	Digitale Photoplethysmographie	15
2.3.	Applanationstonometrie	22
2.4.	Statistik	23
3.	Ergebnisse	
3.1.	Charakterisierung der Patienten	24
3.2.	Reflektiver Index während des Schlafes in der Nacht	27
3.3.	Endothelvermittelte Vasodilatation	28
3.4.	Arterial Stiffness (S1, S2)	29
3.4.1.	Arterial Stiffness zu Beginn der Nacht (24:00 Uhr) bei normotensiven Kontrollpersonen, bei Patienten mit essentieller Hypertonie und bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz	29
4.	Diskussion	
4.1.	Reflektiver Index und photoplethysmographische Pulskurvenaufzeichnung	31
4.2.	Endothel-Funktion	32
4.3.	Arterial Stiffness	34
5.	Zusammenfassung	36
6.	Literaturverzeichnis	37
7.	Danksagungen	49
8.	Erklärung	50
9.	Lebenslauf	51

Gewidmet meinen Eltern, meiner Frau und meinen Geschwistern.

1. Einleitung

1.1. Arterieller Hypertonus

Hypertension ist ein progredientes kardiovaskuläres Syndrom mit komplexen miteinander verbundenen Ätiologien. Frühe Kennzeichen des Syndroms lassen sich häufig nachweisen, bevor der arterielle Druck anhaltend erhöht ist. Deshalb kann die Hypertension nicht ausschließlich durch Blutdruckschwellenwerte definiert werden. Die Progression ist eng mit funktionellen und strukturellen Gefäßveränderungen assoziiert, die das Herz, die Niere, das Gehirn und die Gefäße der Organe schädigen und dadurch zu verfrühter Morbidität und Mortalität führen (Die „Hypertension Writing Group“ der amerikanischen Gesellschaft für Hypertonie).

In den industrialisierten Ländern ist die Hypertonie heute der bedeutendste Risikofaktor, da sie Schrittmacher für die in der Morbiditäts- und Mortalitätsstatistik mit Abstand an erster Stelle stehenden zerebro- und kardiovaskulären Erkrankungen ist, damit eine der wichtigsten Gefäßkrankheiten.

Nach der WHO ist die oberste Grenze des normalen Blutdrucks mit systolisch 140 mmHg und diastolisch mit 90 mmHg definiert. Als Grenzwerthypertonie wird ein systolischer Blutdruck zwischen 140 und 160 mmHg und/oder ein diastolischer Blutdruck zwischen 90 und 95 mmHg bezeichnet. Eine eindeutige Hypertonie liegt vor, wenn die systolischen Blutdruckwerte über 160 mmHg und/oder die diastolischen Werte über 95 mmHg liegen. Es wird gefordert, dass diese Werte als Mittelwerte aus mindestens drei Blutdruckmessungen an zwei verschiedenen Tagen ermittelt werden, um kurzfristige (emotionale) Blutdrucksteigerungen auszuschalten.

Nach epidemiologischen Untersuchungen aus den USA und Europa sind etwa 15 % bis maximal 20 % der erwachsenen Bevölkerung nach den oben angegebenen WHO-Kriterien als Hypertoniker zu bezeichnen. Die Prävalenz der Hypertonie liegt in Deutschland bei ca. 40 % oder ca. 30 Millionen Bundesbürgern. Eine aktuelle amerikanische Veröffentlichung berichtet sogar von einer Prävalenz von 55,3 % aller Deutschen im Alter zwischen 35 und 64 Jahren. Deutschland wäre damit in Europa und im Vergleich mit Nordamerika (USA und Kanada) weit führend in der Hypertoniehäufigkeit.

Der Blutdruck ist ein Produkt aus Herzminutenvolumen (HMV) und totalem peripheren Widerstand (TPW). Das HMV seinerseits setzt sich zusammen aus kardialem Schlagvolumen und der Herzfrequenz. Das Schlagvolumen wird durch das Extrazellulärvolumen und die Natriumbilanz beeinflusst, die Herzfrequenz durch die Sympathikusaktivität, die wiederum durch Stress und Alkohol erhöht wird. Der Anstieg des totalen peripheren Widerstandes ist zunächst Folge einer funktionellen Konstriktion, die durch ein aktiviertes Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflusst wird. Darüber hinaus wird der TPW durch eine strukturelle Komponente in Form einer Gefäßwandhypertrophie bestimmt, begünstigt durch Hyperinsulinämie und Adipositas. Eine Steigerung des Schlagvolumens führt zu einer Zunahme, besonders des systolischen Drucks, während eine Steigerung des peripheren Widerstandes vor allem den diastolischen Druck erhöht.

Der Blutdruck verläuft normalerweise über 24 Stunden in einem charakteristischen Tag-Nacht-Rhythmus mit den niedrigsten Werten gegen 03:00 Uhr nachts, einem steilen Blutdruckanstieg, insbesondere mit dem Aufwachen bis in den Vormittag, einer kleinen (physiologischen!) Absenkung gegen Mittag und Abend. Die zirkadiane Blutdruckrhythmik mit nächtlichem Blutdruckabfall und schnellem morgendlichen Blutdruckanstieg ist wegen des gehäuften Auftretens kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse (Herzinfarkt, plötzlicher Herztod) am Morgen von besonderer Bedeutung.

Bei bis zu 95 % der Patienten kann keine Ursache des erhöhten Blutdrucks ausgemacht werden. Diese primäre oder essentielle Hypertonie ist multifaktoriell bedingt und weiterhin nicht abschließend geklärt. Eine genetische Komponente spielt dabei eine Rolle, verschiedene Mutationen sind bekannt, die jedoch für sich genommen eine Erkrankung nicht erklären können (polygene Ursache). Daneben sind extrem seltene Hypertonieformen bekannt, die auf die Veränderung eines einzelnen Gens (Monogen) beruhen. Für eine genetische Ursache spricht auch, dass die Mehrzahl der Hypertoniker eine positive Familienanamnese hat.

Verschiedene Faktoren des Lebensstils (Konstitution, Kochsalz- und Tabakkonsum, psychosozialer Stress, Bewegungsmangel, hormonelle Gründe) bedeuten eine stark begünstigende Rolle.

Die sekundäre Hypertonie (5 - 15 %) ist auf ein renales, endokrines, kardiopulmonales oder neurogenes Grundleiden zurückzuführen. Die Folgen des Hochdrucks sind in erster Linie von

den arteriosklerotischen Schädigungen der arteriellen Gefäße geprägt. Der Risikofaktor Hochdruck wirkt sich vor allem im Gebiet der Zerebralarterien aus; er ist hauptsächlich für den Schlaganfall verantwortlich. Bei arteriosklerotischen Gefäßwandläsionen dominieren vasokonstriktive gegenüber dilatierenden endothelialen Mechanismen. Die Blockade der Synthese des gefäßrelaxierend wirkenden Stickstoffmonoxids führt zu einer Steigerung des peripheren Gefäßtonusses. Auch das von Endothelzellen synthetisierte vasokonstriktorisch wirksame Endothelin führt zu einer zunehmenden Einschränkung der vasalen Dilatationskapazität. Das Endothel stellt keine starre Filtrationsbarriere dar, sondern ist für die Gefäßintegrität und die lokale Autoregulation verantwortlich. Eine Störung der Endothelfunktion (endotheliale Dysfunktion) ist pathophysiologisch von größter Bedeutung. Eine Vielzahl kardiovaskulärer Erkrankungen gehen mit einer endothelialen Dysfunktion einher. Hierbei lässt sich insbesondere eine verminderte Freisetzung von NO aus dem Endothel nachweisen. Der Mangel an NO hat einen gesteigerten Gefäßmuskeltonus (Vasokonstriktion) zur Folge. Von der Dehnbarkeit des arteriellen Gefäßsystems werden Form und Amplitude des Druckpulses bzw. die Pulswelle beeinflusst. Aorta und große Arterien wirken während der Ventrikelsystole wie ein Windkessel, in dem sie die durch das Herz erzeugten Druckschwankungen dämpfen. Je steifer daher die Arterien, desto größer ist die Blutdruckamplitude und um so höher ist die Belastung des Herzens. Die Höhe der Amplitude von systolischem und diastolischem arteriellen Blutdruck (systolischer minus diastolischer Blutdruck) wird als Pulsdruck bezeichnet und weist nach vorläufigen Ergebnissen eine positive Korrelation zur Wahrscheinlichkeit eines zukünftigen kardiovaskulären Ereignisses auf. Das zentrale Nervensystem spielt eine Rolle in der kurz- und langfristigen Blutdruckregulation. Die nervale Regulation der Gefäßweite geschieht allein durch den Sympathikus. Zunahme der Aktivität führt zur Vasokonstriktion und Abnahme der Aktivität zur Erschlaffung der glatten Gefäßmuskulatur. Bei länger erhöhtem Sympathikotonus kann durch eine allgemein verstärkte arterielle Vasokonstriktion ein Bluthochdruck entstehen. Eine erhöhte Sympathikusaktivität bei essentiellen Hypertonikern konnte bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden. Erhöhte Katecholaminspiegel und gesteigerte Reaktivität der Gefäße gegenüber Noradrenalin spielen möglicherweise bei jungen Patienten in der frühen Hypertoniephase eine pathogenetische Rolle. Während bei normotensiven Patienten eine altersabhängige Zunahme des Plasma-Katecholaminspiegels zu beobachten ist, scheinen bei primären Hypertonikern eher jüngere Patienten leicht erhöhte oder im oberen Normbereich liegende Plasma-Katecholaminkonzentrationen aufzuweisen. Es ist daher denkbar, dass ein gesteigerter Sympathikotonus zumindest in der Entstehungsphase der primären Hypertonie vorliegt.

Zu der sekundären Hypertonie gehört u. a. die renale Hypertonie. Der progrediente Verlust funktionsfähiger Nephrone führt zur Hypervolämie und Blutdruckerhöhung.

Die Hypertonie ist ein wichtiger und zunehmend häufiger Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz. Die hypertensive Nephropathie ist nach dem Diabetes mellitus inzwischen die zweithäufigste Ursache einer Niereninsuffizienz. In zahlreichen Beobachtungsstudien wurde gezeigt, dass die Geschwindigkeit des Nierenfunktionsverlustes um so größer war, je höher die Blutdruckwerte lagen. Dies gilt insbesondere für Patienten mit bereits leicht eingeschränkter Nierenfunktion, zum Beispiel bei diabetischer Nephropathie.

Die klinische Bedeutung der arteriellen Hypertonie leitet sich aus der mit ihr einhergehenden erhöhten Morbidität und Mortalität ab (Gu Q, Dillon CF et al. 2009, Trenkwalder et al. 1999). Ursächlich hierfür ist die Funktion der Hypertonie als pathogenetischer Teilfaktor der Arterioskleroseentstehung und der konsekutiv vorzeitig eintretenden Endorganschädigung von Gehirn, Herz, Nieren, Augen und peripherem arteriellen Gefäßsystem.

Die Pathogenese der primären Hypertonie ist bislang nicht bekannt. Es handelt sich um eine multikausale Erkrankung, die durch unterschiedliche Umwelteinflüsse im Zusammenhang mit noch zu definierenden genetischen Prädispositionen ausgelöst wird. Eine gestörte Homöostase von Natrium und Sympathikusaktivität ist Bestandteil nahezu aller hypothetischen Überlegungen zur Pathogenese der primären Hypertonie.

1.2. Chronische Niereninsuffizienz

Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz und Dialysepatienten entwickeln zu einem hohen Prozentsatz kardiovaskuläre Komplikationen. Bei Dialysepatienten sind kardiovaskuläre Erkrankungen mit über 50 % die häufigste Todesursache, insbesondere durch den plötzlichen Herztod. Gleichzeitig ist eine kardiovaskuläre Erkrankung der beste Prädiktor für die Mortalität von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Aber auch Patienten in anderen Stadien der Niereninsuffizienz haben ein deutlich erhöhtes Risiko an einer Herz- oder Gefäßerkrankung zu erkranken oder an ihren Folgen zu versterben. Die chronische Niereninsuffizienz ist die Folge einer irreversiblen Verminderung der glomerulären, tubulären und endokrinen Funktion beider Nieren. In einer kürzlich publizierten österreichischen Studie von Schwaiger et al. konnte bei

inzidenten Dialysepatienten eine klare Korrelation zwischen der Anzahl arteriosklerotischer Plaques und der Prognose gezeigt werden. Die arteriosklerotischen Läsionen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sind häufiger schwer verkalkt als die der Nichtniereninsuffizienten. Zudem findet sich bei Niereninsuffizienz eine vermehrte Steifigkeit der größeren elastischen Arterien. Bei Patienten mit fortgeschrittener beziehungsweise terminaler Niereninsuffizienz ist der ischämische Schlaganfall das häufigste zerebrovaskuläre Ereignis - in 5 - 10 % mit Todesfolge.

Die Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung hat in den westlichen Ländern in den vergangenen Jahren stetig zugenommen. Hatten in Europa 80 Patienten auf 1 Million Einwohner eine chronische Niereninsuffizienz, so waren es 1999 bereits 118 Patienten. Vergleichbar stieg in den USA die Zahl der dialysepflichtigen Patienten von etwa 200.000 im Jahr 1991 auf über 400.000 im Jahr 2001 an. Die chronische Niereninsuffizienz ist häufig mit zusätzlichen Erkrankungen, wie den kardiovaskulären, assoziiert und potenziert das Risiko der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität.

Zahlreiche erworbene und angeborene Nierenerkrankungen münden in die chronische Niereninsuffizienz ein. Die häufigsten Ursachen einer Niereninsuffizienz sind diabetische Nephropathie (ca. 35 %), hypertoniebedingte Nierenschäden (ca. 25 %), chronische Glomeronephritis (ca. 10 %), interstitielle Nephritis einschließlich chronische Pyelonephritis (ca. 5 %), polyzystische Nephropathie (ca. 3 %), Analgetikanephropathie (ca. 1 %) und andere Ursachen (6 %): Kollagenosen, Vaskulitiden, Amyloidose. In bis zu 15 % der Fälle bleibt die Ursache der Niereninsuffizienz unbekannt.

Alle chronischen Nierenerkrankungen können zu einer Niereninsuffizienz führen. Anhand Proteinurie und glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wird die chronische Nierenkrankheit in fünf Schweregrade eingeteilt.

Stadium I oder Nierenkrankheit mit normaler Nierenfunktion:

Die Filterleistung der Nieren (= GFR) ist > 89 ml/min. Im Urin ist eine Proteinurie nachweisbar.

Stadium II oder Nierenkrankheit mit milder Nierenfunktionseinschränkung/ keine Nierenkrankheit mit milder Nierenfunktionseinschränkung:

Die glomeruläre Filtrationsrate der Nieren liegt zwischen 60 und 89 ml/min/1,73m². lässt sich bei solcher GFR gleichzeitig Eiweiß im Urin nachweisen, spricht man von Nierenkrankheit mit milder Nierenfunktionseinschränkung. Wird keine Proteinurie oder andere krankhafte Veränderungen an den Nieren festgestellt, spricht man von milder Nierenfunktionseinschränkung aber **keiner** Nierenkrankheit. Es treten keine Beschwerden oder eine Anämie auf.

Stadium III oder Nierenkrankheit mit moderater Nierenfunktionseinschränkung:

Die glomeruläre Filtrationsrate liegt zwischen 30-59 ml/min/1,73m² und es treten typische Beschwerden auf: Leistungsknick, Müdigkeit, Konzentrationsschwäche, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Krämpfe, Juckreiz, Potenzprobleme.

Stadium IV oder Nierenkrankheit mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung:

Die glomeruläre Filtrationsrate liegt zwischen 29 und 15 ml/min/1,73m². Bei dieser Präurämie kommt es zu ausgeprägter Ödembildung, Herzinsuffizienz und Hypertonie, zusätzlich zeigen sich eine urämische Gastroentero- und Neuropathie, Pruritus und gestörte Gonadenfunktion.

Stadium V oder Chronisches Nierenversagen:

Die glomeruläre Filtrationsrate ist <15 ml/min/1,7m². Das Terminalstadium wird erreicht, eine Nierenersatztherapie wird erforderlich; zusätzliche Symptome der Urämie sind dann Fötör, Enzephalopathie, Perikarditis und erhöhte Blutungsneigung.

Die Niere spielt eine ganz wesentliche Rolle bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung einer chronischen Hypertonie. Zudem sind renoparenchymatöse und renovaskuläre Erkrankungen die häufigsten Ursachen der sekundären Hypertonie. Jede chronische Hypertonie wiederum führt zu sekundären strukturellen Veränderungen in der Niere. Diese hypertoniebedingte renale Endorganschädigung resultiert in erster Linie aus den Gefäßveränderungen, die in Form der Arteriosklerose intrarenaler Gefäße zur sogenannten benignen Nephrosklerose führen.

Die chronische Niereninsuffizienz stellt eine der wichtigsten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität dar (Weiner DE et al.). In der Niereninsuffizienz kommt es zu einer ausgeprägten Fettstoffwechselstörung, mit deren Beginn bereits bei Clearance-Raten < 50 %

gerechnet werden muss. Hohe Lipidspiegel und Dyslipoproteinämie führen in den Gefäßen zu den charakteristischen morphologischen und pathobiochemischen Veränderungen. Dieses gestörte Lipidprofil ist neben anderen Faktoren verantwortlich für die sich entwickelnde schwere generalisierte Arteriosklerose und auch für die Progression der Niereninsuffizienz selbst, da es das Fortschreiten der Glomerulosklerose oder der tubulointerstitiellen Fibrose beschleunigt. Die Urämie und deren Folgen - die Dialysebehandlung - sind durch einen Zustand einer permanenten Entzündungsreaktion (Mikroinflammation) gekennzeichnet und verursachen die Malnutrition, die erhöhte Inzidenz von kardiovaskulären und Tumorerkrankungen und die erhöhte Mortalitätsrate bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz. Bei der Induktion der chronischen Mikroinflammation in der Urämie spielen Sauerstoffradikale, Zytokine, Stickstoffmonoxid, Komplementaktivierung und chronische Infektionen, wie zum Beispiel mit Chlamydia pneumoniae oder Helicobacter pylori eine wichtige Rolle. Die chronische Mikroinflammation führt zum oxidativen Stress in der Urämie, der durch die Bildung von AOPP (advanced oxidation protein products), MPO (Myeloperoxidase) und ALE (advanced lipoxidation end products) sowie durch den Verlust von Antioxidantien, wie Zink, Selenium, Vitamin C und E, und der Reduktion der Plasmaglutathionperoxidase gekennzeichnet ist. Darüber hinaus ist die Synthese wichtiger antiinflammatorisch wirksamer Akutphaseproteine, wie Präalbumin, Transferrin, stark vermindert in der Urämie. Bei Niereninsuffizienz führt die akzelerierte Arteriosklerose zu einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität (Scholze A et al. 2005). Neben klassischen Risikofaktoren, wie Hypertonie, Diabetes mellitus, und Dyslipoproteinämie, sind inflammatorische/oxidative und vaskuläre Prozesse für die Entstehung und Progredienz der Arteriosklerose, vor dem Hintergrund einer komplexen genetischen Interaktion, von entscheidender pathogenetischer Bedeutung. Bei Prozessen der Arteriosklerose wird der endothelialen Dysfunktion zugesprochen. Eine Störung der Endothelfunktion ist pathophysiologisch von größerer Bedeutung. Eine Vielzahl kardiovaskulärer Erkrankungen, wie Arteriosklerose, Hypertonie, diabetische Angiopathie und Herzinsuffizienz, gehen mit einer endothelialen Dysfunktion einher. Der endothelialen Dysfunktion liegt ein Mangel an gelöstem Stickstoffmonoxid (NO) zugrunde. Ein NO-Mangel kann unterschiedliche Ursachen haben, zum Beispiel NO-Synthetaseinsuffizienz, relativer L-Argininmangel, oxidativer Stress. Der Mangel an NO hat nicht nur eine gesteigerten Gefäßmuskeltonus (Vasokonstriktion) zur Folge, sondern führt auch zu einer vermehrten Expression von Adhäsionsmolekülen (zum Beispiel Interleukin-1, P-Selectin) und begünstigt damit die Bildung von Thromben und die Einwanderung von Monozyten in die Gefäßwand.

An den Koronarien führt Acetylcholin bei gesundem Endothel zu einer NO-vermittelten Vasodilatation. Bei arteriosklerotischen Gefäßen mit gestörter Endothelfunktion führt Acetylcholin hingegen durch seine direkte Wirkung auf glatte Muskelzellen zur Vasokonstriktion.

Die Konzentrationen der im Blut zirkulierenden, vasoaktiven Substanzen (Noradrenalin, ATP, ADP, Angiotensin II, Bradykinin) werden durch das Endothel moduliert, welches ebenfalls an der Regulation des Gefäßtonusses durch Freisetzung und Bildung vasoaktiver Autakoide beteiligt ist. Stickstoffmonoxid (NO) spielt hierbei die wichtigste Rolle, da es eine Dilatation der kleinen Arterien und Arteriolen bewirkt, wie es schubspannungsabhängig freigesetzt wird. Die myogen oder neurogen ausgelöste Vasokonstriktion kann dadurch abgeschwächt werden. NO hemmt ebenfalls das aus den sympathischen Varikositäten freigesetzte Noradrenalin. Durch die schubspannungsabhängige NO-Freisetzung wird die myogene Reaktion moduliert, die bei arterieller Druckänderung eine konstante Durchblutung in vielen Organstromgebieten (mit Ausnahme der Lunge) gewährleisten kann. Aus der Dominanz der lokal-chemischen über die neurogenen Einflüsse resultiert die funktionelle Hyperämie, wobei an den terminalen Arterien und Arteriolen, die nicht mehr lokal-chemisch kontrolliert werden, die schubspannungsabhängige NO-Freisetzung die neurogen vermittelte Konstriktion aufhebt. Durch myogene, metabolische und endotheliale Mechanismen wird nach vorübergehender Unterbrechung der Blutzufuhr eine reaktive Hyperämie ausgelöst.

Die Sympathikusaktivität spielt bei dem Gefäßtonus eine wichtige Rolle. Scholze et al. haben gezeigt, dass ein direkter Zusammenhang zwischen dem Gefäßtonus (aktive Wandspannung) und der Sympathikusaktivität besteht. Einen unterschiedlichen Grundtonus wird durch Gefäße in den einzelnen Kapillargebieten gegeben. Dies erfolgt durch den basalen Tonus und einem sympathisch-adrenerg vermittelten Tonus. Eine Steigerung der tonischen Entladungsfrequenz der sympathischen Fasern führt in der Haut- und Skelettmuskulatur zur Vasokonstriktion und Abnahme der Durchblutung, bewirkt keine wesentliche Durchblutungsänderung im Myokard und im Gehirn. Bei Absenkung der tonischen Entladungsfrequenz kommt es zur Vasodilatation.

Gefäßregulation, Gefäßelastizität und Endothelfunktion sind wichtige Merkmale zur Charakterisierung von Gefäßen. Veränderungen dieser Gefäßmerkmale bei niereninsuffizienten Patienten und Hypertonikern, welche ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von arteriosklerotischen Gefäßschädigungen aufweisen, sollen mit Hilfe der Pulswellen-Analyse und

Gefäßfunktionstests bestimmt werden. Mit dem Auswurf des Schlagvolumens kommt es im Anfangsteil der Aorta zu einem schnellen Druckanstieg. Während sich die Druckerhöhung zur Peripherie hin fortsetzt, fällt in den nächsten erfassten Aortenabschnitten der Druck langsam auf den Ausgangswert ab. Auf diese Weise pflanzt sich eine Welle schnell ansteigenden und langsamer abfallenden Drucks über das gesamte arterielle Gefäßsystem fort, die als Druckpulsquelle bezeichnet wird. Die Form des Druckpulses in der Aorta ändert sich wegen der nach distal abnehmenden Dehnbarkeit der Gefäßwände und wegen der Überlagerung mit reflektierten Druckwellen, die aus der Kreislaufperipherie zurückkehren. In den Kapillaren finden sich nur relativ geringe pulsatorische Druckschwankungen. Eine Zunahme der Pulswellengeschwindigkeit findet man im hohen Alter wegen zunehmender Gefäßsteife und bei erhöhtem Blutdruck wegen der abnehmenden Dehnbarkeit mit zunehmender Füllung der Arterien. Anhand der sogenannten Pulsqualitäten lassen sich neben der absoluten Höhe des Innendrucks auch die Geschwindigkeit des Druckanstiegs sowie die Druckamplitude und damit indirekt das Schlagvolumen und die Dehnbarkeit des arteriellen Windkessels qualitativ bewerten.

Das nicht-invasive Verfahren der digitalen photoplethysmographischen Pulskurvenmessung zur Aufzeichnung reaktiver Gefäßeigenschaften und Überprüfung der Endothelfunktion von niereninsuffizienten Patienten und Hypertonikern beruht auf den folgenden physikalischen Prinzipien:

Infrarotes Licht wird stärker vom Blut als vom umliegenden Gewebe absorbiert (Goldmann et al., 2000). Mittels einer Lichtdiode wird rotes Licht und infrarotes Licht in den untersuchenden Abschnitt gesendet. Je nach Füllungszustand des jeweiligen Kapillarbettes an der Fingerbeere, am Ohrläppchen oder an der Zehe wird mehr oder weniger Licht resorbiert, reflektiert oder transmittiert. Gegenüber der Leuchtdiode befindet sich ein Photosensor, der das transmittierte Licht misst. Je stärker die Durchblutung des Untersuchungsgebietes, desto stärker ist die Absorption des infraroten Lichtes durch das Blut und desto weniger Licht wird transmittiert. Es besteht also ein direkter Zusammenhang zwischen dem sich mit dem Pulsschlag ändernden Blutvolumen und dem am Photosensor eingehenden Impuls, der verrechnet und als mathematische Kurve wiedergegeben wird - die Pulswellenkurve. Das beschriebene Verfahren der digitalen Photoplethysmographie wurde bereits erfolgreich in anderen Studien an nierengesunden Probanden zur Gefäßuntersuchung verwendet und etabliert. Es konnte gezeigt werden, dass der Abfall des Gefäßtonus nach systematischer Nitrogabe zum Abfall des

reflektiven Indexes (Volumenpulswellenreflexion in der Peripherie) führt (Chowienzyk et al., 1999; Millasseau et al., 2000; Scholze et al., 2004; Takazawa et al., 1998). Als Maß des Gefäßtonusses wird der relative Index ermittelt.

Die Höhe der Amplitude von systolischem und diastolischem arteriellen Blutdruck (systolischer minus diastolischer Blutdruck) wird als Pulsdruck bezeichnet und weist eine positive Korrelation zur Wahrscheinlichkeit eines zukünftigen kardiovaskulären Ereignisses auf (Klassen et al., 2002). In Tiermodellen wurde gezeigt, dass die Entfernung des Endothels die Entwicklung arteriosklerotischer Veränderungen fördert. Funktionelle Störungen der Endothelzelle führen zu arteriosklerotischen Veränderungen der Blutgefäße. Diese funktionellen Störungen lassen sich zusammenfassend beschreiben als ein Verlust ihrer Fähigkeit, atherogene Prozesse zu verhindern. Dabei handelt es sich um eine Störung des endothelialen L-Arginin-NO-Stoffwechsels (Kelm et al., 1999). Die Endothelzelle verliert unter bestimmten Bedingungen die Fähigkeit, das für die Vasodilatation der glatten Gefäßmuskulatur verantwortliche Stickstoffmonoxid zu bilden oder freizusetzen. Es wurde nachgewiesen, dass die Gabe des endothelabhängigen Vasodilatators Acetylcholin in angiographisch unauffälligen Koronararterien eine Dilatation, in stenosierten Gefäßen dagegen eine Konstriktion der Gefäßmuskulatur auslöst. Eine Vielzahl kardiovaskulärer Erkrankungen wie Arteriosklerose, Hypertonie, diabetische Angiopathie und Herzinsuffizienz gehen mit einer endothelialen Dysfunktion einher.

Tierversuche zeigten, dass sich bereits kurze Zeit nach Füttern einer cholesterinreichen Diät kleine Lipoproteine in der Gefäßintima ansammeln und an die Proteoglykane der extrazellulären Matrix binden. Infolge kommt es zu oxidativen Modifikationen der Lipoproteine und einer lokalen inflammatorischen Reaktion. Die Exposition des Gefäßbettes gegenüber Cholesterin und den anderen Risikofaktoren führt zu einer Schädigung der Funktion des Gefäßendothels. Dieser Zustand stellt ein messbares Frühstadium der Atherogenese dar.

Die Beurteilung der Endothel-Funktion kann nicht-invasiv durch den Test der reaktiven Hyperämie erfolgen. Dieser Test wurde schon in zahlreichen Studien erfolgreich eingesetzt (Celermajer et al., 1992; Corretti et al., 2002; Doshi et al., 2001; Joannides et al., 1995; Moens et al., 2005; Pyke et al., 2005). Dabei wird der Blutfluss des Armes kurzfristig unterbunden. Durch die Stauung entsteht distal eine Minderperfusion. Nach dem Lösen der Stauung kommt es zur reaktiven Hyperämie, wodurch die sogenannte „flow mediated dilatation“ hervorgerufen wird

(Correti et al., 2002; Pyke et al., 2005). Die durch reaktive Hyperämie hervorgerufene „flow mediated dilatation“ wird nach Infusion von NO-Synthase-Inhibitor (NG-monomethyl-L-arginine = L-NMMA) aufgehoben (Joannides et al., 1995; Mullen et al., 2001). Der wichtigste Vermittler dieser Reaktion ist also das NO (Stickstoffmonoxid). Doshi et al. (2001) konnten zeigen, dass die durch reaktive Hyperämie hervorgerufene „flow mediated dilatation“ nach einer Infusion von NO-Synthase-Inhibitor (NG-monomethyl-L-arginine = L-NMMA) bei einer Stauung am Unterarm vollständig, am Oberarm zum Teil aufgehoben wird. Dies bedeutet, dass die durch reaktive Hyperämie hervorgerufene Vasodilatation nach einer Stauung am Oberarm nicht lediglich durch die endotheliale NO-Synthase vermittelt wird, sondern auch zum Beispiel durch einen myogen-induzierten Tonusverlust der glatten Gefäßmuskulatur oder einer Änderung des pH-Wertes infolge einer Minderperfusion distal der Stauung auftritt.

Die Gefäßsteifigkeit stellt einen charakteristischen Marker für Intaktheit der Gefäßwand dar. Strukturelle Veränderungen, wie sie bei verschiedenen Erkrankungen, u. a. Hypertonus, chronische Niereninsuffizienz, auftreten, sind durch entsprechende Veränderungen der Gefäßsteifigkeit darzustellen. Zur Messung der Compliance wird nicht-invasiv durch Pulswellenanalyse der Index der Elastizität der Gefäße bestimmt.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendurchführung

Die Messungen wurden kontinuierlich in der Nacht von 23:00 Uhr bis 6:00 Uhr im Liegen durchgeführt. Die Gefäßmessungen erfolgten mittels digitaler Photoplethysmographie und Applanationstonometrie.

Folgende Blutwerte wurden erhoben: Blutbild, Elektrolyte (Natrium, Kalium, Calcium, Phosphat), die Retentionsparameter (Kreatinin, Harnsäure), Gesamteiweiß und Albumin, Leberenzyme (GOT, GPT), die Blutfettwerte (Gesamt-, HDL-, LDL-Cholesterin und Triglyceride), Blutzucker und HbA1c.

Patientendaten hinsichtlich kardialer und vaskulärer Vorerkrankungen, wie zum Beispiel koronare Herzerkrankungen (KHK), Insult, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, sowie die Medikation wurden erhoben.

2.2. Digitale Photoplethysmographie

Das nicht-invasive Verfahren der digitalen photoplethysmographischen Pulskurvenmessung zur Aufzeichnung reaktiver Gefäßeigenschaften und Überprüfung der Endothelfunktion bei normotensiven Patienten, bei Patienten mit essentieller Hypertonie sowie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz wurde mit einem Pulsoximeter (Vitaguard VG 3000; getemed, Teltow) durchgeführt, der mit einem Sensor (LNOP-Adult SpO2 sensor; Masimo Corporation, CA, USA) auf der Fingerkuppe des Mittelfingers befestigt wurde.

Die Methode der digitalen photoplethysmographischen Messung der Volumenpulswelle wurde bereits erfolgreich in zahlreichen Studien zur Gefäßuntersuchung angewendet und etabliert (Takazawa et al., 1998; Chowienczyk et al., 1999; Millasseau et al., 2000; Scholze et al., 2004). Das Verfahren beruht auf der physikalischen Grundlage, dass rotes beziehungsweise infrarotes Licht stärker vom Blut als vom umliegenden Gewebe absorbiert wird (Goldman et al., 2000). Je nach Füllungszustand des jeweiligen Kapillarbettes wird am Ohrläppchen, an der Fingerbeere oder an der Zehe mehr oder weniger Licht absorbiert, reflektiert oder transmittiert. Es besteht also ein direkter Zusammenhang zwischen dem sich mit dem Pulsschlag ändernden Blutvolumen und dem am Photosensor eingehenden Impuls, der verrechnet und als mathematische Kurve wiedergegeben wird - die Pulswellenkurve (Abbildung 1 und 2). Wie in der Literatur bereits beschrieben (Takazawa et al., 1998), besteht die digitale Volumenpulskurve aus zwei Anteilen. Der initiale systolische Anteil der digitalen Volumenpulskurve wird durch die voranschreitende Pulskurve bestimmt. Der spätere diastolische Anteil der digitalen Volumenpulskurve entsteht vor allem durch die Pulskurvenreflexion in der Peripherie. Diese erfolgt wahrscheinlich vorwiegend an kleinen Arterien, insbesondere der unteren Körperabschnitte (Chowienczyk et al., 1999); Millasseau et al., 2003. Abbildung 3, einzige Pulswelle.

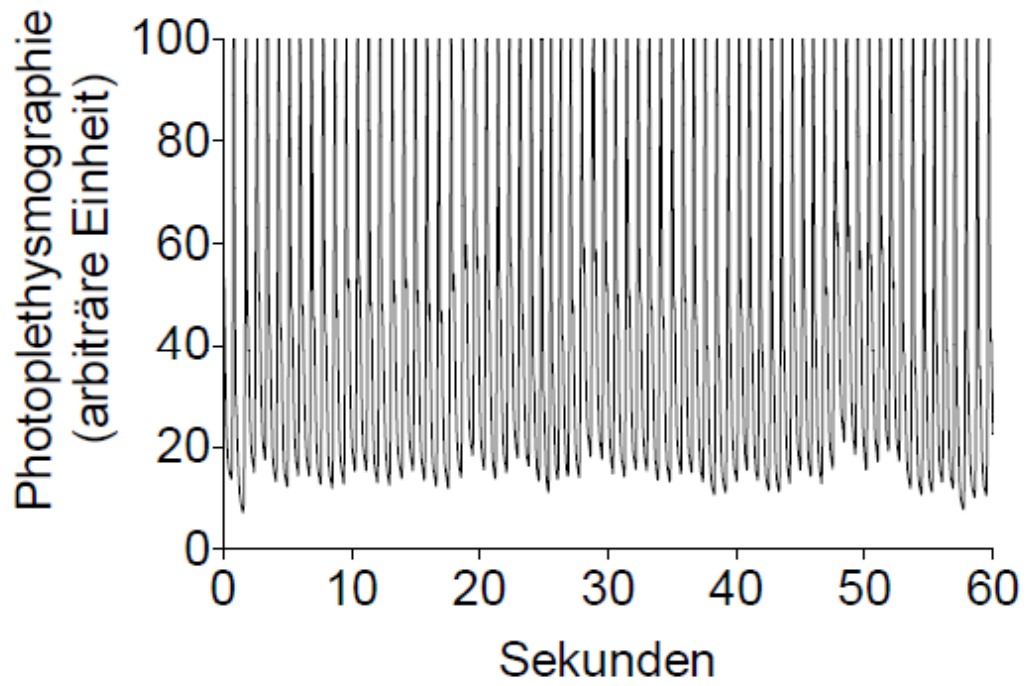


Abbildung 1:

Beispiel kontinuierlich, digital photoplethysmographisch aufgezeichneter Pulskurven über ein Zeitintervall von 60 beziehungsweise 10 Sekunden.

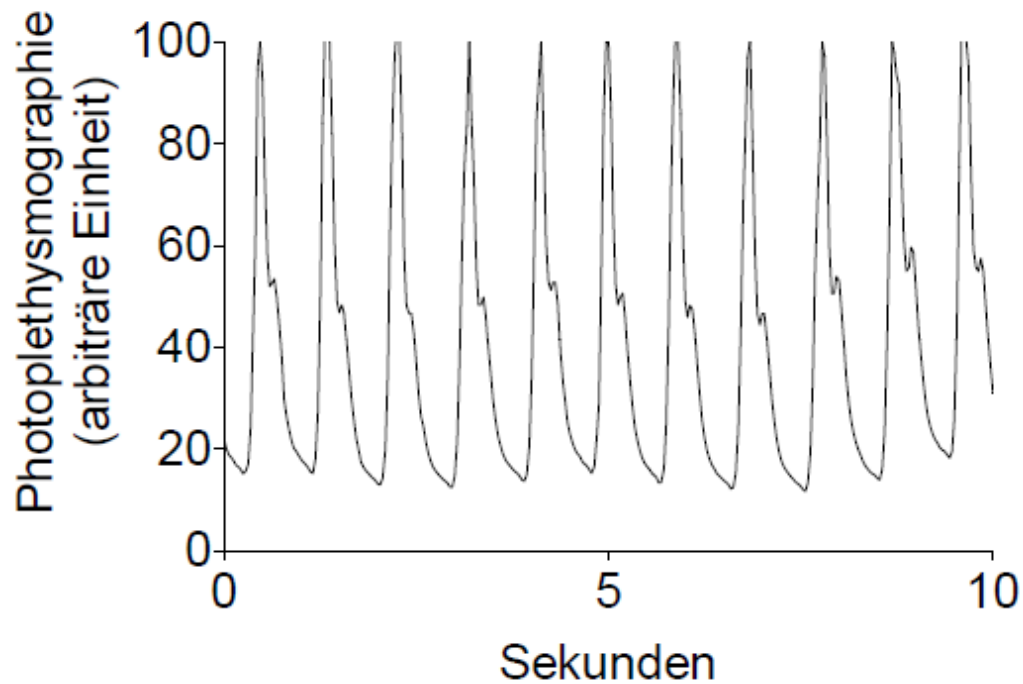


Abbildung 2:

Darstellung repräsentativer Pulswellen, die mittels digitaler Photoplethysmographie über 60 beziehungsweise 10 Sekunden aufgezeichnet wurden.

Das Gerät zeichnet 32 Daten pro Sekunde auf und speichert diese in Episoden von 150 Sekunden (**Abbildung Gerät**). Nach Beendigung der digitalen photoplethysmographischen Datenaufzeichnungen wurden die Daten zur weiteren Bearbeitung mit einem speziellen Auswertungsprogramm auf einen PC transferiert und anschließend mit Graph Pad Prism 3.0 (Graph Pad Software, San Diego, CA) statistisch analysiert. Aus den Rohdaten wurde der reflektive Index als Maß des Gefäßtonus entwickelt.

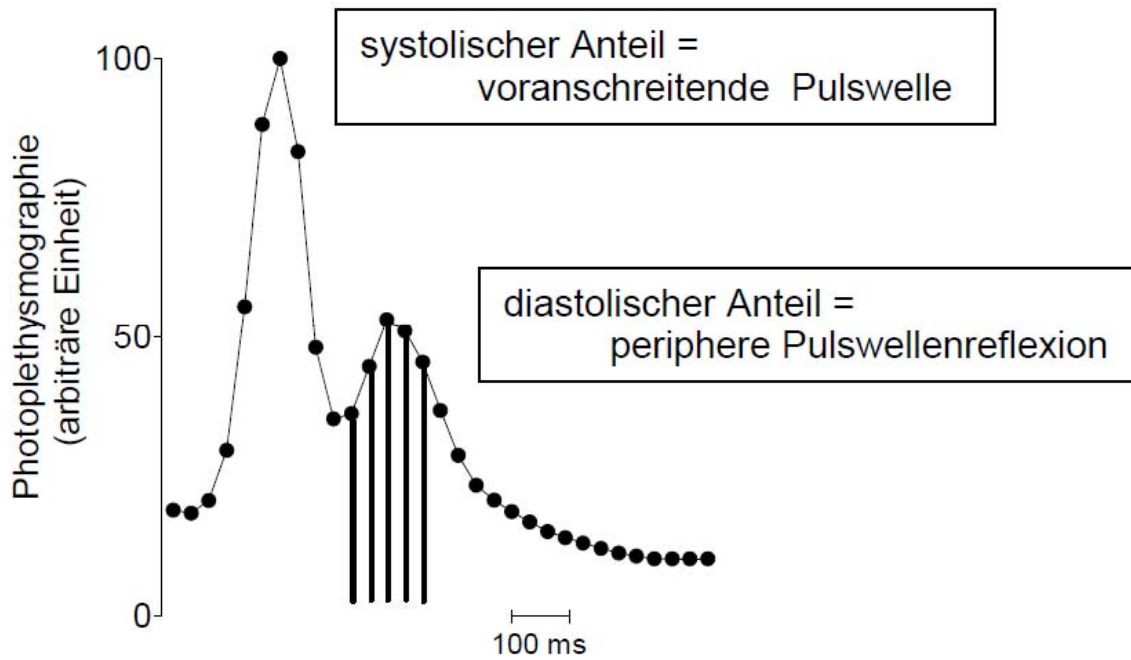
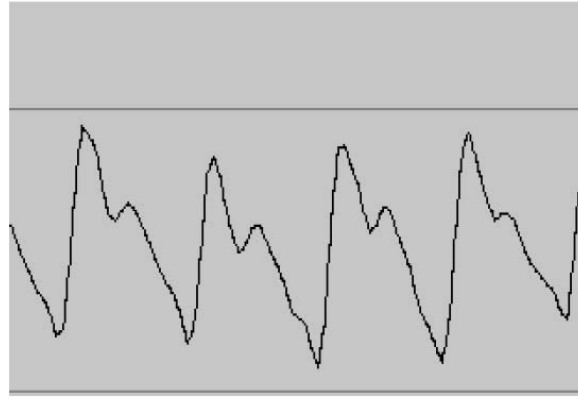
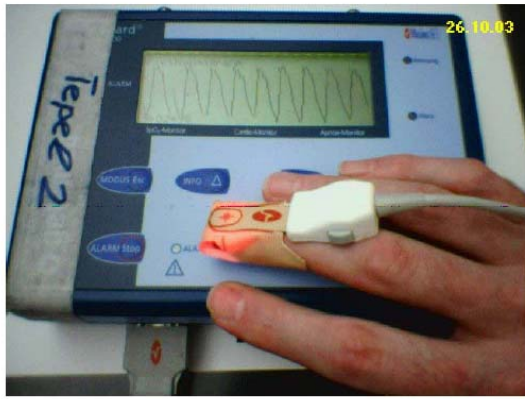


Abbildung 3 :

Schematische Darstellung einer repräsentativen, digital photoplethysmographisch ermittelten Pulskurve und ihrer einzelnen Anteile. Der initiale systolische Anteil beschreibt die voranschreitende Pulswelle. Der spätere diastolische Anteil beschreibt vor allem die Pulscurvenreflexion in der Peripherie. Der Mittelwert aus den markierten Punkten 93 ms bis 218 ms nach dem Wendepunkt des absteigenden Anteils der Pulskurve ergibt den reflektiven Index.



Apparatur zur digitalen Photoplethysmographie zur Messung und Analyse digitaler Pulskurven während des Schlafes bei normotensiven Kontrollpersonen, Patienten mit essentieller Hypertonie und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zwischen 23:00 Uhr und 6:00 Uhr.

Der reflektive Index leitet sich wie folgt aus den photoplethysmographisch erhobenen und aufgezeichneten Daten her:

Die unbearbeiteten Rohkurven stellen den Kehrwert der eigentlichen Pulskurve dar. Der Kehrwert der Rohdaten wurde gebildet und somit die eigentliche Pulskurve aus den aufgezeichneten Daten erhalten. Der Tiefpunkt der Rohdatenkurve entspricht also dem Hochpunkt der Umkehrung. Um den Wendepunkt des absteigenden Anteils dieser Pulskurve zu ermitteln, wurde im folgenden Schritt die erste Ableitung der Kehrwertdaten gebildet. Der Tiefpunkt dieser Ableitung entspricht dem Wendepunkt des absteigenden Anteils der Pulskurve. Dieser Wendepunkt ist zur Berechnung des reflektiven Indexes ausschlaggebend. Der reflektive Index wird aus den Mittelwerten der Datenpunkte 93 ms bis 218 ms nach dem Wendepunkt (3 bis 7 Punkte nach dem Wendepunkt) des absteigenden Anteils der Pulskurve ermittelt.

Der reflektive Index beschreibt den so genannten „Schulterbereich“ („notch“) des diastolischen Anteils der Pulskurve, der durch die Pulscurvenreflexion vor allem an den kleinen peripheren Gefäßen entsteht. Anhand des derart ermittelten reflektiven Indexes lässt sich die periphere Gefäßsituation des Probanden beurteilen (Bukert et al., Abbildungen 4) . Der reflektive Index wird also als Mittelwert aus allen Volumenpulswellen, die innerhalb einer Episode von 150 Sekunden aufgezeichnet werden, d. h. aus 150 bis 250 Volumenpulswellen, ermittelt.

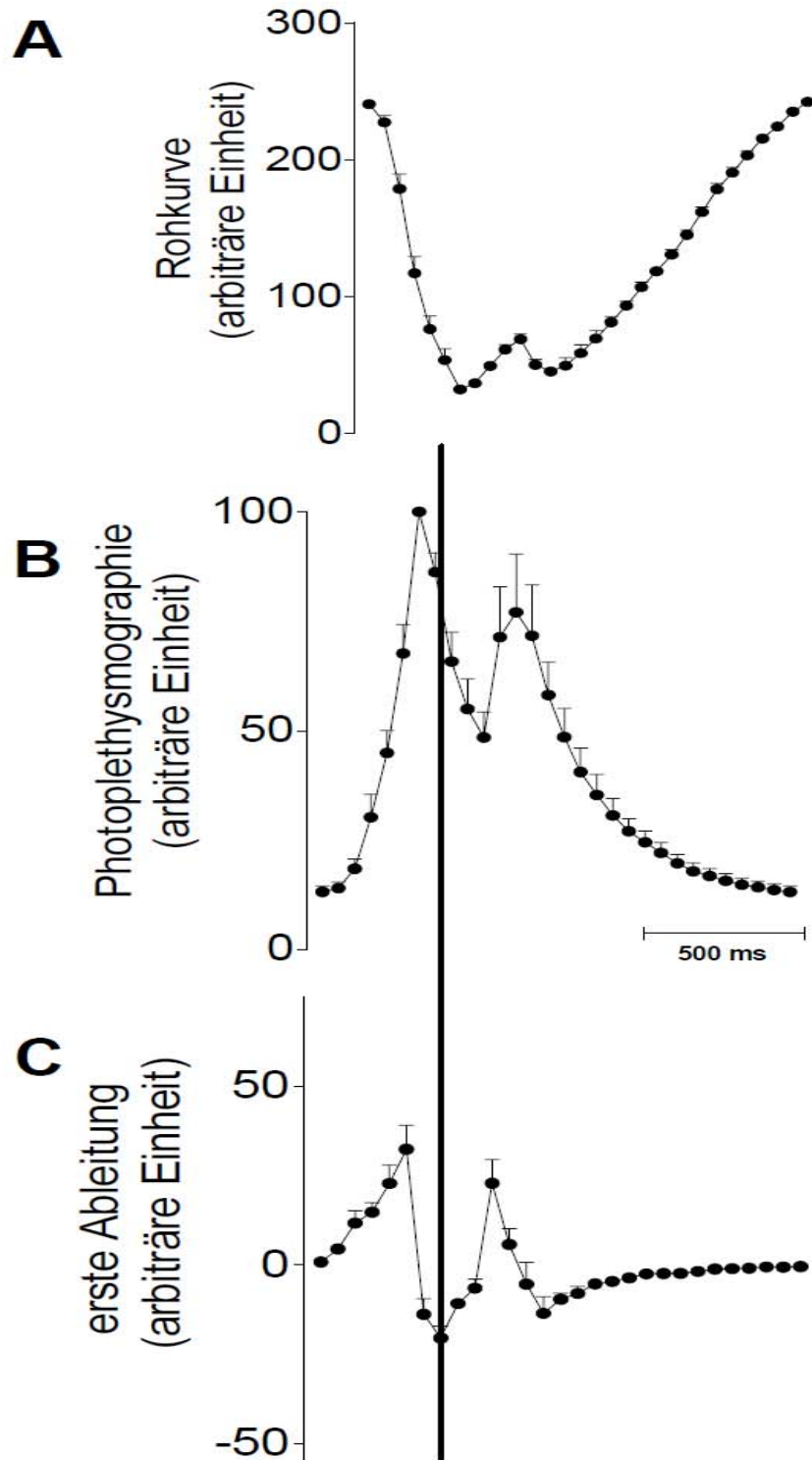


Abbildung 4:

Schematische Darstellung der Rohdaten \pm SEM (Rohkurve, A) von zehn digital photoplethysmographisch ermittelten Pulskurven, deren Kehrwert (Photoplethysmographie, B) sowie die erste Ableitung (erste Ableitung, C) zur Ermittlung des reflektiven Indexes. Die durchgehende Linie kennzeichnet den Wendepunkt des absteigenden Anteils der Pulskurve (Photoplethysmographie, B) sowie die korrespondierenden Tiefpunkte in der ersten Ableitung (erste Ableitung, C).

Nach der kontinuierlichen digitalen photoplethysmographischen Messung von 23:00 Uhr bis 6:00 Uhr wurde die Durchblutung des Armes für 5 Minuten unterbunden. Dazu wurde eine Blutdruckmanschette verwendet, die am proximalen Oberarm befestigt und über den systolischen Druck der Arteria radialis aufgepumpt wurde. Es kommt zu einer lokalen Ischämie distal der Stauung. Nach Lösen der Stauung kommt es zur reaktiven Hyperämie, wodurch der Scherstress in den betroffenen Gefäßen ansteigt und flussabhängige Vasodilatation „flow-mediated vasodilation“ hervorgerufen wird (Joannides et al., 1995; Pyke et al., 2005). Dieser Test der reaktiven Hyperämie wurde erstmal von Celermajer et al., 1992, zur nicht-invasiven Erzeugung endothelialer, flussabhängiger Vasodilatation durchgeführt. Das Ausmaß der flussabhängigen Vasodilatation spiegelt die Funktion des Gefäßendothels wider und gilt als prädikativer Marker für den Gefäßzustand (Bonetti et al., 2003; Moens et al., 2005; Nakanishi et al., 2002). Für diese Gefäßreaktion wird vor allem NO (Stickstoffmonoxid = Endothelium derived relaxing faktor) neben anderen Vasodilatoren, wie Prostaglandin (PGI₂), Endothelium-derived hyperpolarizing faktor (EDHF), Endothelin (ET-1) oder Acetylcholin (ACh) als der wichtigste Mediator, verantwortlich gemacht (Joannides et al., 1995; Pyke et al., 2005; Kolleret et al., 1995; Doshi et al., 2001; Mullen et al., 2001). Dabei reagieren calciumaktivierte Kaliumkanäle des Gefäßendothels auf Scherkräfte (Cooke et al., 1991; Miura et al., 2001). Durch einen vermehrten Kaliumausstrom kommt es zur Hyperpolarisation der glatten Gefäßmuskelzellen und zum Calciumeinstrom. Da Calcium ein Aktivator der endothelialen NO-Synthase ist und die Bildung von NO aus der Aminosäure L-Arginin katalysiert, führt ein Anstieg des Calciumeinstroms zu einem Anstieg der endothelialen NO-Produktion und Sekretion (Corretti et al., 2002; Govers et al., 2001). Ein Anstieg des endothelialen NO-Spiegels führt durch die Erhöhung des cGMP-Spiegels zum Abfall der intrazellulären Calciumkonzentration in den glatten Gefäßmuskelzellen. So wird der Calcium-abhängige Konzentrationsmechanismus blockiert; es kommt zur NO-abhängigen Vasodilatation (Koeppen et al., 2004).

Bei Stauung proximal des Untersuchungsgebietes konnte mittels NO-Synthetase-Inhibitor gezeigt werden, dass die Vasodilatation als Folge der reaktiven Hyperämie nicht ausschließlich NO-vermittelt ist. Die entstehende lokale Ischämie distal der Stauung führt zur Freisetzung ischämischer, vasodilatierender Metabolite wie Kalium, Adenosin oder ATP und zur Änderung des pH-Wertes. Weiterhin kann der Verlust des Muskeltonusses bei proximaler Stauung für eine myogen induzierte, stärkere Vasodilatation verantwortlich gemacht werden (Doshi et al., 2001). Bei proximaler Stauung ist die abgebildete endotheliale flussabhängige Vasodilatation nicht ausschließlich auf die biologische Verfügbarkeit von NO zurückzuführen.

Arteriosklerotische Veränderungen der Gefäßwand im Rahmen einer arteriellen Hypertonie sowie einer chronischen Niereninsuffizienz können durch die Bestimmung der Gefäßsteifigkeit dargestellt werden.

2.3. Applanationstonometrie

Die Messung der Gefäßsteifigkeit erfolgt mit einem HDI/Pulswave research cardiovascular profiling instrument (model CR-2000). Die nicht-invasiven Pulswellenmessungen erfolgen mittels eines Applanationstonometers, das auf die Arteria radialis aufgesetzt wird. Das Applanationstonometer besteht aus einem Edelstahlzylinder von 1,2 cm Durchmesser, der unten durch ein 0,15 mm dickes Edelstahlplättchen verschlossen ist. Über eine Verbindung mit einem piezoelektrischen Element wird das Pulswellensignal verstärkt. Eine Haltevorrichtung wird am Handgelenk des Probanden befestigt. Dadurch erfolgen die Justierung des Tonometers und die Gewährleistung der Stabilität während der Pulswellenmessung. Eine zusätzliche Stabilisierung des Unterarmes während der Pulswellenmessung wird durch einen angewickelten „wrist stabilizer“ gewährleistet. Bei Patienten mit arterio-venösem Shunt am Unterarm erfolgt die Pulswellenmessung am kontralateralen Arm. Die Pulswellen werden durch die unmittelbar vorausgehende oszillometrische Blutdruckmessung am Oberarm geeicht. Die Form der arteriellen Pulswelle wird durch anterograde und retrograde Druckwellen bestimmt. Durch einen Algorithmus unter Berücksichtigung eines 4-Element-Windkessel-Modells können aus der gemessenen Radialis-Pulswelle der totale periphere Widerstand (systemic vascular resistance, SVR), der Index der Elastizität der großen Gefäße (C1 in ml/mmHg x 10) und der Index der Elastizität der kleinen Gefäßen (C2 in ml/mmHg x 100) bestimmt werden (Arnett et al., 2001; Finkelstein et al., 1992; Mc Veigh et al., 1999; Rietzschel et al., 2001). Diese Werte werden aus den Mittelwerten der Pulswellen während einer Messperiode von 30 Sekunden berechnet.

Das Schlagvolumen (SV) wird aufgrund von Alter (in Jahren), Herzfrequenz (HR/ Minute), Körperoberfläche (KOF in m²) und Herzauswurfzeit (cardiac ejection time, CET in ms, bestimmt aus der Radialispulswelle) nach folgender Formel berechnet:

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

Die Körperoberfläche (KOF in m^2) lässt sich nach folgender Formel berechnen:

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

Der Schlagvolumen-Index errechnet sich aus Schlagvolumen (SV) geteilt durch die Körperoberfläche (KOF).

Das Herzzeitvolumen berechnet sich nach folgender Formel:

$(CO) = (SV) \times (HR)$.

Die Arterial Stiffness der großen Gefäße (S1) und die Arterial Stiffness der kleinen Gefäße (S2) lassen sich nach folgender Formel berechnen:

$S1 = 10/C1$ und $S2 = 100/C2$.

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

Der Index der Elastizität der großen Gefäße (C1), der Index der Elastizität der kleinen Gefäße (C2) und der induktive Widerstand (inductance, L) lassen sich durch eine Kurvenanpassung aus dem diastolischen Teil der Kurve errechnen.

Geräte:

Pulsoximeter Vitaguard VG3000; getemed, Teltow, Deutschland

Sensor LNOP-Adt SpO2 sensor; Masimo Corporation, USA

2.4. Statistik

Alle kontinuierlich erhobenen Daten wurden als Mittelwerte \pm SEM (Standardfehler des Mittelwertes) dargestellt. Die Auswertung und graphische Darstellung der Daten erfolgte mittels des statistischen Computerprogramms Graph Pad Prism 3.0 (Graph Pad Software, San Diego, CA, USA).

Um signifikante Unterschiede zwischen den erhobenen klinischen Daten zwischen Kontrollpersonen, Hypertonikern und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz aufzuzeichnen, wurde neben dem parametrischen gepaarten Student t-Test auch der nonparametrische gepaarte Test nach Wilcoxon durchgeführt.

Der Zusammenhang zweier klinischer Variablen wurde korrelationsanalytisch geprüft. Die Korrelation quantifiziert die Stärke des untersuchten Zusammenhanges. Sie wird in der Studie nach Spearman berechnet. Ein $p < 0,05$ wurde statistisch als signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen angesehen.

3. Ergebnisse

3.1. Charakterisierung der Patienten

In der Untersuchung wurden 117 Patienten (77 Männer, 40 Frauen) mit chronischer Niereninsuffizienz, 52 Patienten mit essentieller Hypertonie (31 Männer, 21 Frauen) sowie 32 normotensive Kontrollpersonen (22 Männer, 10 Frauen) eingebunden. Zu den Einschlusskriterien gehörten die Volljährigkeit (Alter > 18 Jahren) beiderlei Geschlechts, die Zustimmungsfähigkeit sowie eine schriftliche und mündliche Zustimmung. Ausschlusskriterien waren Fieber, Schmerzzustände, sowie akute Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Die Untersuchung wurde durch die zuständige Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, geprüft und zugestimmt. Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis für die Messungen.

Die klinische sowie laborchemische Charakterisierung der Probanden ist in Tabelle 1 und 2 dargestellt.

Tabelle 1:

Klinische und laborchemische Charakterisierung der normotensiven Kontrollpersonen (NT), der Patienten mit essentieller Hypertonie (HT) sowie der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CRF). Kontinuierliche Daten sind als Mittelwert \pm SEM angegeben.

Charakteristika	NT(n=32)	HT(n=52)	CRF(=117)
Mann/ Frau (Anzahl)	22/10	31/21	77/40
Körpergewicht (kg)	75 \pm 2	78 \pm 2	77 \pm 2
Körperoberfläche (m ²)	1,9 \pm 0,03	1,9 \pm 0,03	1,9 \pm 0,02
Body Maß Index (kg/m ²)	25,4 \pm 0,75	26,6 \pm 0,70	25,9 \pm 0,48
Herzfrequenz (/min)	74,4 \pm 2,1	71,9 \pm 2,0	74,9 \pm 1,3
Systolischer Blutdruck (mmHg)	122 \pm 4	156 \pm 3	139 \pm 2
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	82,5 \pm 10,5	79,3 \pm 5,0	76,7 \pm 3,2
Pulsdruck (mmHg)	55,3 \pm 2,4	75,3 \pm 2,6	63,5 \pm 1,3
Leukozyten (/nl)	8,96 \pm 0,58	8,85 \pm 0,49	9,13 \pm 0,42
Hämoglobin (g/dl)	11,98 \pm 0,32	13,13 \pm 0,33	11,4 \pm 0,19
Thrombozyten (/nl)	260 \pm 17,5	257,9 \pm 13,4	226 \pm 7,9
Serum Kreatinin (mg/dl)	1,25 \pm 0,13	1,33 \pm 0,2	3,24 \pm 0,2
Serum Harnsäure (mg /dl)	7,03 \pm 1,01	6,78 \pm 0,52	7,47 \pm 0,32
Serum Natrium (mmol/l)	137,44 \pm 0,77	137,88 \pm 0,86	134,79 \pm 1,8
Serum Kalium (mmol/l)	4,06 \pm 0,1	3,97 \pm 0,11	4,29 \pm 0,08
Serum Calcium (mmol/l)	2,17 \pm 0,04	2,3 \pm 0,02	4,7 \pm 2,5
Serum Phosphat (mmol/l)	1,08 \pm 0,17	1,26 \pm 0,13	1,4 \pm 0,06
Glucose (mg/dl)	131,57 \pm 9,4	124,9 \pm 6,95	113 \pm 4,89
HbA1C (%)	7,07 \pm 0,58	6,32 \pm 0,46	6,9 \pm 0,25
Cholesterin gesamt (mg/dl)	211 \pm 28,5	194,4 \pm 12,0	196,9 \pm 8,3
Triglyceride (mg/dl)	150,7 \pm 11,6	126,9 \pm 14,7	13,188,2 \pm 68
HDL-Cholesterin (mg/dl)	63,4 \pm 10,0	57,3 \pm 3,88	49,47 \pm 3,0
LDL-Cholesterin (mg/dl)	161,9 \pm 15,0	130,67 \pm 10,6	113,77 \pm 6,5
C-reaktives Protein (mg/l)	2,78 \pm 0,59	3,16 \pm 1,0	3,8 \pm 0,58
GOT (u/l)	35,8 \pm 6,4	27,9 \pm 2,3	31,35 \pm 2,8
GPT (u/l)	25,9 \pm 3,7	26,2 \pm 2,3	28,7 \pm 2,6

Transferrin (g/l)	154,7±19,3	218,5 ± 16,7	178,68±16,9
Eisen (µmol/l)	12,07 ± 3,47	10,25 ± 3,24	12,3 ± 1,28
Folsäure (nmol/l)	7,65 ± 4,0	6,28 ± 2,0	5,1 ± 0,7
Vitamin B12 (pmol/l)	510 ± 116	464 ± 121	554 ± 92
Gesamt-Eiweiß (g/dL)	6,86 ± 0,32	7,28 ± 0,14	6,29 ± 0,13
Albumin (g/dL)	3,1 ± 0,2	6,76 ± 2,9	5,6 ± 1,3
Diabetes mellitus (%)	0/32	1/52	16/117
Koronare Herzerkrankungen (%)	8/32	10/52	36/117
Insult (%)	2/32	6/52	11/117
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (%)	1/32	1/52	7/117

Tabelle 2:

Medikation der Patienten mit essentieller Hypertonie sowie der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz.

Charakteristika/Medikation	NT(n=)	HT(n=)	CRF(n=)
Thrombozytenaggregationshemmer	1/32	6/52	49/117
HMG CoA-Reduktasehemmer	1/32	12/52	39/117
Diuretika	3/32	15/52	57/117
Immunsuppressiva	3/32	1/52	36/117
Vitamine	0/32	0/52	2/117
Phosphatbinder	0/32	1/52	7/117
Acetylcystein (ACC)	0/32	0/52	2/117
Eisen	0/32	1/52	10/117
Erythropoietin (EPO)	0/32	1/52	8/117
Angiotensin Converting-Enzyme-Inhibitor	3/32	18/52	41/117
Calcium-Antagonist	0/32	13/52	35/117
Nitrate	0/32	2/32	4/117
β-Blocker	4/32	20/52	61/117

Die Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (n=117) waren im Durchschnitt 60 ± 2 Jahre alt (Mittelwert \pm SEM). Die Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz wurden definiert als solche Patienten mit bestehendem Anstieg der Konzentration der harnpflichtigen Substanzen im Serum. Dazu gehörten Patienten mit voller Kompensation (GFR > 90ml/min), Patienten mit leichtgradiger Funktionseinschränkung der Nieren (GFR von 60 bis 90 ml/min), Patienten mit mittelschwerer Funktionseinschränkung der Nieren (GFR 15 bis 30 ml/min) und Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder Dialysepflichtigkeit (GFR < 15 ml/min).

Die Patienten mit essentieller Hypertonie (n=52) waren im Durchschnitt 62 ± 2 Jahre alt (Mittelwert \pm SEM). Nach WHO-Klassifikation ist die arterielle Hypertonie definiert mit Ruheblutdruck > 140 mmHg (systolisch) und/oder > 90 mmHg (diastolisch) nach wiederholten Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Die Diagnose der essentiellen Hypertonie wurde dann gestellt, wenn alle sekundären Hypertonieformen klinisch, laborchemisch und bildgebend ausgeschlossen waren.

Die normotensiven Kontrollpersonen waren im Durchschnitt 65 ± 3 Jahre alt (Mittelwert \pm SEM), und hatten einen Ruheblutdruck < 140mmHg (systolisch) und < 90 mmHg (diastolisch).

3.2. Reflektiver Index während des Schlafes in der Nacht

Der reflektive Index wird als Mittelwert aus allen Volumenpulswellen ermittelt, die innerhalb einer Episode von 150 Sekunden aufgezeichnet werden. Er leitet sich aus den photoplethysmographisch erhobenen und aufgezeichneten Daten her. Die kontinuierliche Aufzeichnung der digitalen Volumenpulswelle während der Nacht wurde bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei Patienten mit essentieller Hypertonie sowie bei normotensiven Kontrollpatienten mittels nicht-invasiver digitaler Photoplethysmographie durchgeführt. Das Verfahren der digitalen Photoplethysmographie beruht auf der physikalischen Grundlage, dass rotes Licht stärker vom Blut als vom umliegenden Gewebe absorbiert wird. Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen dem sich mit dem Pulsschlag ändernden Blutvolumen und dem am Photosensor eingehenden Impuls, der verrechnet und als mathematische Kurve wiedergegeben wird - die Pulswellenkurve. Aus Rohdaten wurde der reflektive Index als Maß des Gefäßtonus entwickelt.

Auf der Abbildung 5 wird der Mittelwerte \pm SEM der während der Nacht gemessenen reflektiven Indices bei den normotensiven Kontrollpersonen, bei Patienten mit essentieller Hypertonie und bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz dargestellt. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied der reflektiven Index-Werte während der Nacht zwischen den drei Gruppen (Kontrollpersonen, Hypertoniker und niereninsuffiziente Patienten).

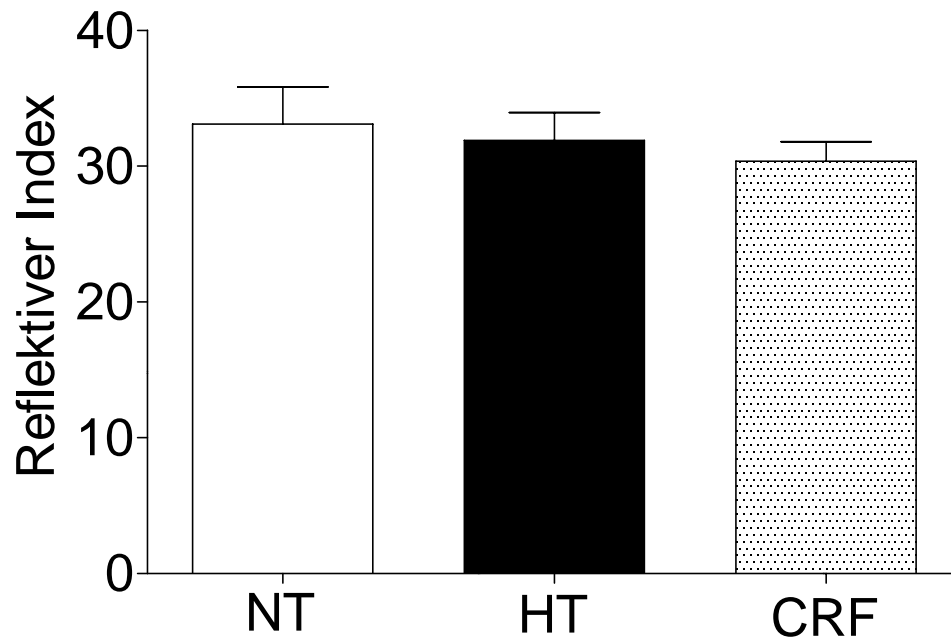


Abbildung 5:

Darstellung der Mittelwerte \pm SEM der während der Nacht gemessenen reflektiven Indices von 32 normotensiven Kontrollpersonen (NT, offene Balken), von 52 Patienten mit essentieller Hypertonie (HT, gefüllte Balken) sowie von 117 Patienten mit CRF

3.3. Endothelvermittelte Vasodilatation

Nach der kontinuierlichen digitalen photoplethysmographischen Messung von 23:00 Uhr bis 6:00 Uhr wurde bei einem Ischämietest am Arm der arterielle Einstrom mittels einer Blutdruckmanschette kurzfristig unterbunden und reaktive Hyperämie nach Lösung der Blutdruckmanschette analysiert. Das Ausmaß der flussabhängigen Vasodilatation (die Veränderung des reflektiven Indexes/Wert vor Stauung - Wert nach Stauung) spiegelt die Funktion des Gefäßendothels wider und gilt als prädiktiver Marker für Gefäßzustand.

Bei den normotensiven Kontrollpersonen kam es zum signifikanten Abfall des reflektiven Index während der reaktiven Hyperämie von 33,09 auf 26,16 $p < 0,05$.

Bei Patienten mit essentieller Hypertonie kam es zu einem signifikanten Abfall des reaktiven Index während der reaktiven Hyperämie von 31,9 auf 28,6 $p < 0,001$.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz kam es zu einem signifikanten Abfall des reaktiven Indexes während der reaktiven Hyperämie von 30,36 auf 27,7 $p < .0,001$

Die Veränderung des reaktiven Index (Wert nach der Stauung - Wert vor Stauung) war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den drei Gruppen.

3.4. Arterial Stiffness (S1, S2)

Die Pulscurven zur Berechnung der Pulswellengeschwindigkeit können transkutan mit Druckaufnehmer (Tonometer) aufgezeichnet werden. Die Messung der Gefäßsteifigkeit erfolgt mit einem HDI/Pulswave research Cardiovascular Profiling Instrument (Model CR-2000).

3.4.1. Arterial Stiffness (S1, S2) zu Beginn der Nacht (24:00Uhr) bei normotensiven Kontrollpersonen, bei Patienten mit essentieller Hypertonie und bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Die Arterial Stiffness der großen Gefäße (S1) war $0,92 \pm 0,1$ mmHg/ml bei normotensiven Kontrollpersonen. Die arterial Stiffness der großen Gefäßen (S1) war $1,26 \pm 0,08$ mmHg/ml bei Patienten mit essentieller Hypertonie. Die Arterial Stiffness der großen Gefäße (S1) war $1,03 \pm 0,04$ mmHg/ml bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz.

Patienten mit essentieller Hypertonie hatten signifikant höhere Werte für Arterial Stiffness der großen Gefäße (S1) ($p < 0,05$; Abbildung 6).

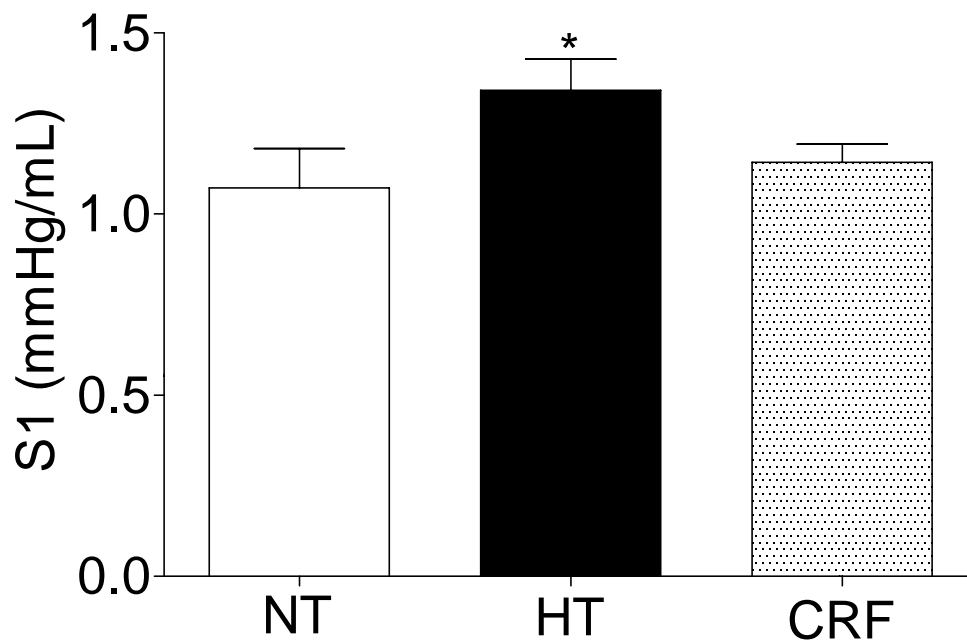


Abbildung 6:

Arterial Stiffness der großen Gefäße (S1) gemessen in der Nacht bei 32 normotensiven Kontrollpersonen (NT, offene Balken), bei 52 Patienten mit essentieller Hypertonie (HT, gefüllte Balken) und bei 117 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CRF, punktierte Balken). Die Daten sind als Mittelwerte \pm SEM dargestellt.

* $p < 0,05$.

Die Arterial Stiffness der kleinen Gefäße (S2) war $23,3 \pm 3,49$ mmHg/ml bei normotensiven Kontrollpersonen. Die Arterial Stiffness der kleinen Gefäße (S2) war $33,0 \pm 3,1$ mmHg/ml bei Patienten mit essentieller Hypertonie. Die Arterial Stiffness war $23,3 \pm 1,7$ mmHg/ml bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz.

Patienten mit essentieller Hypertonie hatten signifikant höhere Werte für Arterial Stiffness der kleinen Gefäße (S2) $p < 0,05$, Abbildung 7.

Es besteht eine positive Korrelation zwischen der arterial Stiffness der großen Gefäße (S1) und dem Pulsdruck. Je höher der Pulsdruck, desto steifer die großen Gefäße.

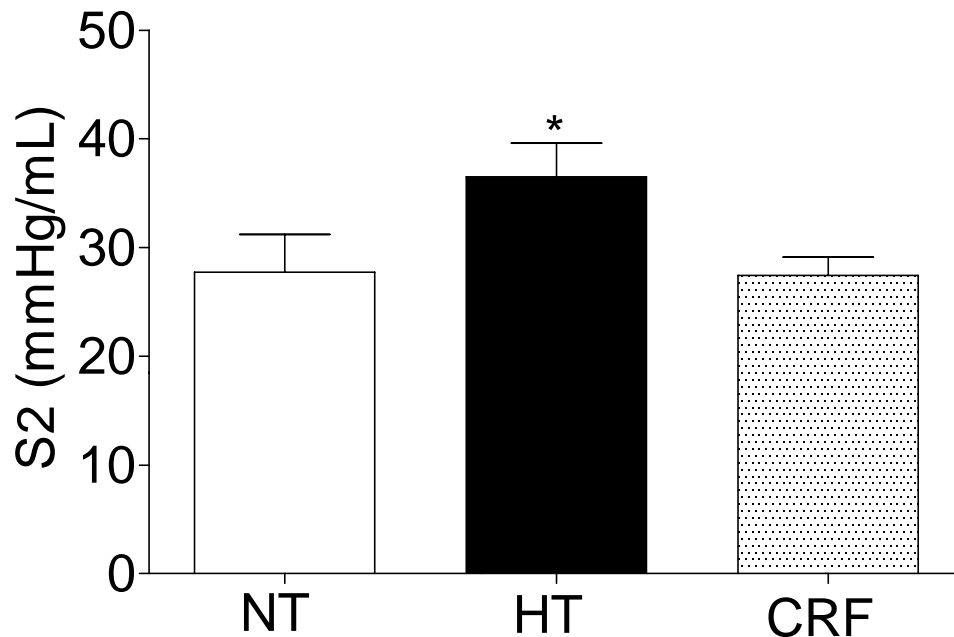


Abbildung 7:

Arterial Stiffness der kleinen Gefäße (S2) gemessen in der Nacht bei 32 normotensiven Kontrollpersonen (NT, offene Balken), bei 52 Patienten mit essentieller Hypertonie (HT, gefüllter Balken) und bei 117 Patienten mit chronischen Niereninsuffizienz (CRF, punktierte Balken). Die Daten sind als Mittelwerte \pm SEM dargestellt. $p < 0,05$.

4. Diskussion

4.1. Reflektiver Index und photoplethysmographische Pulskurvenaufzeichnung

Die chronische Niereninsuffizienz und essentielle Hypertonie stellen einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität dar. Änderung der Gefäßeigenschaften und Störung der Endothelfunktion (endotheliale Dysfunktion) sind pathophysiologisch von großer Bedeutung. Eine Vielzahl kardiovaskulärer Erkrankungen geht mit einer endothelialen Dysfunktion sowie arteriosklerotisch veränderten Gefäßeigenschaften einher. Das rechtzeitige Erkennen der pathologisch veränderten Gefäßeigenschaften und eine entsprechende therapeutische Maßnahmen verhindert die Progredienz und vermindert die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität.

In meiner Arbeit wurde die digitale Photoplethsmographie zur kontinuierlichen Aufzeichnung der Volumenpulswelle als nicht-invasive Methode angewandt.

Der reaktive Index wurde durch einen Auswertungs-Algorithmus aus den photoplethysmographisch ermittelten Rohdaten entwickelt und als Maß für Gefäßtonus verwendet.

Die digitale Volumenpulswelle besteht aus einem systolischen und einem diastolischen Anteil. Der diastolische Anteil der Volumenpulswelle entsteht durch die Reflexion der Pulswelle in der Peripherie. Das Verfahren der digitalen photoplethysmographie wurde zunächst an gesunden Personen zur Aufzeichnung der Pulswelle eingesetzt. Es wurde beobachtet in Studien, dass nach systemischer Nitrogabe zu einem Abfall des Gefäßtonus und des reflektiven Index.

Die Sympathikusaktivität spielt bei dem Gefäßtonus eine wichtige Rolle. Ein erhöhter Sympatikustonius führt zur Steigerung des Gefäßtonus, des reflektiven Index und damit des Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Ein direkter Zusammenhang zwischen Sympatikusaktivität und Gefäßtonus wurde u.a von Scholze et al., (2005) beschrieben.

Ob eine Änderung des Gefäßtonus oder Sympatikusaktivität in der Nacht bei Patienten mit Niereninsuffizienz und essentieller Hypertonie ein wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse ist, konnte in der vorliegenden Arbeit nicht geklärt werden. Scholze et al., 2005 konnte zeigen, dass Patienten mit essentieller Hypertonie in der Nacht signifikant höhere reflektive Index-Werte im Vergleich zu den normotensiven Kontrollpersonen aufweisen.

In der vorliegenden Untersuchung konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen den reflektiven Indices in der Nacht bei Patienten mit essentieller Hypertonie, Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und normotensiven Kontrollpersonen nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis widerspricht den früheren Untersuchungen. Eine Erklärung dafür liegt wahrscheinlich darin, dass andere beziehungsweise weitere Risikofaktoren bei Hypertonikern und Niereninsuffizienten bei Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen eine Rolle spielen.

4.2. Endothelfunktion

Eine Störung der Endothelfunktion (Endotheliale Dysfunktion) ist pathophysiologisch von größter Bedeutung. Eine Vielzahl kardiovaskuläre Erkrankungen gehen mit einer endothelialen Dysfunktion einher. Hierbei lässt sich eine verminderte Freisetzung von NO aus dem Endothel nachweisen. Bei Prozessen der Arteriosklerose wird der endotheliale Dysfunktion zugesprochen.

Die Endothel-Funktion kann wie schon beschrieben durch den Test der reaktiven Hyperämie beurteilt werden. nach einem initialen Anstieg des reflektiven Index bei der Stauung, kommt es bei Lösen der Stauung zu einem Abfall des reflektiven Index. Je ausgeprägter dieser Abfall, desto stärker die endothelvermittelte Vasodilatation und desto besser die Endothelfunktion.

In frühen Studien wurde gezeigt, dass Patienten mit chronischen Niereninsuffizienz und essentiellen Hypertonie eine gestörte endothelvermittelte Vasodilatation haben. In meiner Arbeit wurde der Test der reaktiven Hyperämie zur Beurteilung der Endothelfunktion bei 32 normotensiven Kontrollpersonen, bei 52 Patienten mit essentieller Hypertonie sowie bei Patienten mit chronischen Niereninsuffizienz durchgeführt. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz kam es zu einem signifikanten Abfall des reflektiven Index nach der Stauung. Der Wert nach der Stauung lag bei 30,36 und vor der Stauung lag bei 27,7. Bei Patienten mit Hypertonie kam es zu einem signifikanten Abfall des reflektiven Index nach der Stauung. Der Wert nach der Stauung lag bei 28,6 und vor der Stauung lag der Wert bei 31,9.

Bei den normotensiven Kontrollpersonen zeigte sich ein signifikanter Abfall des reflektiven Index nach der Stauung. Der Wert nach der Stauung lag bei 26,16 und vor der Stauung bei 33,09.

Der Abfall des reflektiven Index (Wert nach der Stauung- Wert vor der Stauung) war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den normotensiven Kontrollpersonen, den Patienten mit essentieller Hypertonie und den Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz.

Dieses Ergebnis widerspricht, was in Studien beschrieben wurde. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz wurde eine gestörte endothelvermittelte Vasodilatation beobachtet (Nakanishi et al., 2002; Joannides et al., 1997; Pannier et., 2000).

Meine Ergebnisse sind wahrscheinlich darin begründet, dass neben den endothelialen Mechanismen bei den Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Patienten mit essentiellen Hypertonie die lokal chemische Regulation eine wichtige bzw. dominante Rolle spielt. Eine Akkumulation von Stoffwechselendprodukten (z.B. pCO₂-Anstieg, pH-Abfall, Akkumulation von Adenosin und Lactat sowie pO₂-Abfall) führt zu einer Vasodilatation.

4.3. Arterial-Stiffnes(Gefäßsteifigkeit)

Klinisch führen die mit Zunahme der Gefäßsteifigkeit auftretenden hämodynamischen Veränderungen zu einer Erhöhung des Schlaganfallrisikos durch Anstieg des Pulsdrucks, sowie einer Zunahme der kardialen Nachlast mit vermehrtem myokardialen Sauerstoffverbrauch, linksventrikulären Hypertrophie und Abnahme der koronaren Perfusion infolge des niedrigen diastolischen Blutdrucks. Diese hämodynamischen Veränderungen tragen zur Steigerung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei. Diese Veränderungen (Abnahme der Windkesselfunktion, Anstieg des Systolischen Blutdrucks sowie Senkung des diastolischen Blutdrucks) werden verstärkt durch die Verlagerung der reflektierten Pulswelle aus der Diastole in die Systole, welche infolge der schnelleren Pulswellengeschwindigkeit früher einfällt. Ein direkter Zusammenhang zwischen der Gefäßelastizität und dem Pulsdruck wurde beschrieben (Marchais et al. 1993).

Um die arterielle Gefäßsteifigkeit zu quantifizieren, wurden direkte und indirekte Indizes entwickelt. Zu den indirekten Indizes der Gefäßsteifigkeit gehören die charakteristische Impedanz, die Pulswellengeschwindigkeit und der Augmentationsindex. Die Pulscurven zur Berechnung der Pulswellengeschwindigkeit können transkutan mit Druckaufnehmern (Applanationstonometrie) aufgezeichnet werden.

Bei meiner Untersuchung wurde die arterial Stiffness bei 32 normotensiven Kontrollpersonen, bei 52 Patienten mit essentieller Hypertonie und bei 117 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz untersucht.

Patienten mit essentieller Hypertonie hatten signifikant höhere werte für arterial Stiffness der großen Gefäße (S1); $p < 0,05$. Dies bedeutet, dass Patienten mit essentieller Hypertonie steifere große Gefäße haben.

Es fand sich kein signifikanter Unterschied der arterial Stiffness der großen Gefäße zwischen Patienten mit chronischen Niereninsuffizienz und Normotoniker.

Es besteht eine positive Korrelation zwischen der arterial Stiffnes der großen gefäße (S1) und dem Pulsdruck. Je höher der Pusdruck, desto steifer die großen Gefäße.

Patienten mit essentieller Hypertonie hatten signifikant höhere Werte für arterial Stiffnes der kleinen Gefäße(S2); $p < 0,05$. Dies bedeutet, dass Patienten mit essentieller Hypertonie steifere kleine Gefäße haben.

Ein signifikanter Unterschied der arterial stiffness der kleinen Gefäße zwischen Patienten mit chronischen Niereninsuffizienz und normotensiven Kontrollpersonen war nicht zu verzeichnen. Es gab eine positive Korrelation zwischen der arterial Stiffness der kleinen Gefäße(S2) und dem Pulsdruck. Davon leitet sich ab: Je höher der Pulsdruck, desto steifer die kleinen Gefäße.

5. Zusammenfassung

Die klinische Bedeutung der arteriellen Hypertonie und der chronischen Niereninsuffizienz ergibt sich aus der erhöhten Morbidität und Mortalität.

Bei der vorliegenden Untersuchung wurden die Veränderungen der Gefäßsteifigkeit und die Endothelfunktion der Gefäße in der Nacht bei Patienten mit Hypertonie und Niereninsuffizienz mittels nicht-invasiven Methoden untersucht. Dazu wurden die etablierten Methoden, nämlich die digitale Photoplethysmographie (Messung des reflektiven Index) und die Applanationstonometrie (Messung der Arterial Stiffness) eingesetzt. Die Gefäßeigenschaften wurden bei 117 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei 32 normotensiven Kontrollpersonen sowie bei 52 Patienten mit essentieller Hypertonie während der Nacht gemessen.

In der Untersuchung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den reflektiven indices in der Nacht bei Patienten mit essentieller Hypertonie, Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und normotensiven Kontrollpersonen gezeigt werden.

Die Veränderung der reflektiven Indices bei reaktiver Hyperämie war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den normotensiven Kontrollpersonen , den Patienten mit essentieller Hypertonie und den Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz.

Zur Charakterisierung der Gefäßelastizität wurde die Arterial Stiffness mittels nicht-invasiver Applanationstonometrie bestimmt. Patienten mit essentieller Hypertonie hatten signifikant höhere Werte für die Gefäßsteifigkeit der großen Gefäße (S1) im Vergleich zu normotenen Patienten. Es besteht eine positive Korrelation zwischen der Arterial Stiffness der großen Gefäße (S1) und dem Pulsdruck. Je höher der Pulsdruck, desto größer die Gefäßsteifigkeit.

Die Untersuchung zeigt, dass Patienten mit arterieller Hypertonie eine erhöhte Gefäßsteifigkeit haben, ohne dass signifikante Veränderungen der nächtlichen Gefäßregulation mittel digitaler Photoplethysmographie nachweisbar waren.

6. Literaturverzeichnis

Amann K, Gross ML, Ritz E. Pathophysiology underlying accelerated atherogenesis in renal disease: Closing in on the target. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 1664 -1666.

Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, White HD, Nordlander R, Maggioni A, Dickstein K, Zelenkofske S, Leimberger JD, Califf RM, Pfeffer MA. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1285 - 1295.

Al Suwaidi J, Hamasaki S, Higano S. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 948 - 954.

Anderson EA, Sinkey CA, Lawton WJ, Mark AL. Elevated sympathetic nerve Activity in borderline hypertensive humans. Evidence from direct intraneural recordings. *Hypertens.* 1989; 14: 177 - 183.

Anuk M, Lind L, Linde T, Fellstrom B. Impaired endothelium dependent vasodilation in renal failure in humans. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16: 302 - 306.

Archer SL, Huang JMC, Hampl V, Nelson DP, Schultz PJ, Weier EK. Nitric oxide and cGMP-depente protein kinase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994; 91: 7583 - 7587.

Arnett DK, Glasser SP, McVeigh G, Prineas R, Finkelstein S, Donahue R, Cohn JN, Sinaiko A. Blood pressure and arterial compliance in young adults: The Minnesota Children's Blood Pressure Study. *Am J Hypertens.* 2001; 14: 200 - 205.

Avolio A, Jones D, Tafazzoli -Shadpour M. Quantification of alterations in structure and function of elastin in the arterial media *Hypertens.* 1998; 32: 170 - 175.

Bachmann J, Tepel M, Raidt H, Riezler R, Graefe U, Langer K, Zidek W. Hyperhomocysteinemia and the risk for vascular disease in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1995; 6: 121 - 125.

Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet*. 2000; 356: 147 - 152.

Bass A, Walden R, Hirshberg A, Schneiderman J. Pharmacokinetic activity of nitrites evaluated by digital pulse volume recording. *J Cardiovasc Surg*. 1989; 30: 395 - 397.

Becker BN, Himmelfarb J, Henrich WL, Hakim RM. Reassessing the cardiac risk profile in chronic hemodialysis patients: a hypothesis on the role of oxidant stress and other non-traditional cardiac risk factors. *J Am Soc Nephrol*. 1997; 8: 475 - 486.

Beltran A, McVeigh G, Morgan D, Glasser SP, Neutel JM, Weber M, Finkelstein SM, Cohn JN. Arterial compliance abnormalities in isolated systolic hypertension. *Am J Hypertens*. 2001;14: 1007 - 1011.

Bonetti PO, Lerman L, Lerman A. Endothelial dysfunction: A marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23: 169 - 175.

Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Kuvin JT, Lerman A. Non-invasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardio*. 2004; 44: 2137 - 2141.

Busse R, Edwards G, Feletou M, Fleming I, Vanhoutte PM, Weston AM EDHF : Bringing the concepts together. *Trends pharmacol sci*. 2002; 23: 374 - 380.

Celermajer DS, Sorensen K, Gooch V, Miller O, Spiegelhalter D, Sullivan I, Deanfield JE. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992; 340: 1111 - 1115.

Chakraborti S, Chakraborti T. Oxidant-mediated activation of mitogen-activated protein kinases and nuclear transcription factors in the cardiovascular system: A brief overview. *Cell Signal*. 1998; 10: 675 - 683.

Chowienczyk PJ, Kelly RP, MacCallum BN, Millasseau SC, Andersson TLG, Gosling RG, Ritter JM, Anggard EE. Photoplethysmographic assessment of pulse wave reflection: Blunted response to endothelium-dependent beta2-adrenergic vasodilation in type II diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34: 2007 - 2014.

Cooke JP, Dzau VJ. Nitric oxide synthase: Role in the genesis of vascular disease. *Annu Rev Med.* 1997; 48: 489 - 509.

Cooke JP, Rossitch E Jr, Andon NA, Loscalzo J, Dzau VJ. Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator. *J Clin Invest.* 1991; 88: 1663 - 1671.

Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 257 - 265.

Daugirdas JT. Simplified equations for monitoring Kt/V, PCRn, eKt/V, and ePCRn. *Adv Ren Replace Ther.* 1995; 2: 295 - 304.

Domanski M, Mitchell G, Pfeffer M, Neaton JD, Norman J, Svendsen K, Grimm R, Cohen J, Stamler J; MRFIT Research Group. Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: Follow-up study of the multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA.* 2002; 287: 2677 - 2683.

Doshi SN, Naka KK, Payne N, Jones CJ, Ashton M, Lewis Mj, Goodfellow J. Flow-mediated dilatation following wrist and upper arm occlusion in humans: The contribution of nitric oxide. *Clin Sci (Lond).* 2001; 101: 629 - 635.

Elherik K, Khan F, McLaren M, Kennedy G, Belch JJ. Circadian variation in vascular tone and endothelial cell function in normal males. *Clin Sci (Lond)*. 2002; 102: 547 - 552.

Esler M, Rumantir M, Wiesner G, Kaye D, Hastings J, Lambert G. Sympathetic nervous system and insulin resistance: From obesity to diabetes. *Am J Hypertens*. 2001; 14: 304 - 309.

Finkelstein SM, Cohn JN. First - and third - order models for determining arterial compliance. *J Hypertens Suppl*. 1992; 10: 11 - 14.

Franklin SS. Cardiovascular risks related to increased diastolic, systolic and pulse pressure: An epidemiologist's point of view. *Pathol Biol (Paris)*. 1999; 47: 594 - 603.

Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham heart study. *Circulation*. 1999; 100: 354 - 360.

Giles T. Relevance of blood pressure variation in the circadian onset of cardiovascular events. *J Hypertens*. 2005; 23 Suppl 1: 35 - 39.

Goldman JM, Petterson MT, Kopotic RJ, Barker SJ. Masimo signal extraction pulse oximetry. *J Clin Monit Comput*. 2000; 16: 475 - 483.

Goldwasser P, Mittman N, Antignani A, Burrell D, Michel MA, Collier J, Avram MM. Predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1993; 3: 1613 - 1622.

Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky IB. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1478 - 1483.

Griendling KK, Sorescu D, Lassegue B, Ushio-Fukai M. Modulation of protein kinase activity and gene expression by reactive oxygen species and their role in vascular physiology and pathophysiology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20: 2175 - 2183.

Grote L, Zou D, Kraiczi H, Hedner J. Finger plethysmography: A method for monitoring finger blood flow during sleep disordered breathing. 2003; 236: 141 - 152.

Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15: 1014 – 1021.

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*. 2002; 106: 1974 - 1979.

Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001; 104: 2673 - 2678.

Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Ueda T, Yoshimizu A, Kurisu S, Matsuura H, Kajiyama G, Oshima T. A comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium antagonists, beta-blockers and diuretic agents on reactive hyperemia in patient with essential hypertension: A multicenter study. *J Am Coll cardiol* 2000; 35: 284 - 291.

Hijmering ML, Stroes ES, Olijhoek J, Hutten BA, Blankestijn PJ, Rabelink TJ. Sympathetic activation markedly reduces endothelium-dependent, flow-mediated vasodilatation. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 683 - 688.

Himmelfarb J, Hakim RM. Oxidative stress in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003; 12: 593 - 598.

Hiromoto M, Tomo Y, Tomochika Y, Umemoto S, Matsuzaki M. Echographical assement of the early stage of experimental atherosclerosis of the descending aorta in rabbits. *Jpn Circ J*. 1996; 60: 691 - 698.

Iwatubo H, Nagano M, Sakai T, Kumamoto K, Morita R, Higaki J, Ogihara T, Hata T. Converting enzyme inhibitor improves forarm reactive hyperemia in essential hypertension. *Hypertension*. 1997; 29: 286 - 290.

Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, Luscher TF. Nitric oxide is responsible for flow - dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation*. 1995; 91: 1314 -1349.

Joannides R, Bakkali EH, Le Roy F. Altered flow-dependent vasodilatation of conduit arteries in maintenance haemodialysis . *Nephrol Dial Transplant*. 1997; 12: 2623 – 2628.

Kamata H, Hirata H. Redox regulation of cellular signalling. *Cell Signal*. 1999; 11: 1 - 14.

Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M, Murata M, Kuroda T, Schwartz JE, Shimada K. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: A prospective study. *Circulation*. 2003; 107: 1401 -1406.

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

Kelm M, Strauer B. Endothelial dysfunction. Therapeutic and prognostic issues. *Internist*. 1999; 40: 1300 - 1307.

Koepfen M, Feil R, Siegl D, Feil S, Hofmann F, Pohl U, de Wit C. cGMP-dependent protein kinase mediates NO but not Acetylcholine - induced dilatations in resistance vessels in vivo. *Hypertension*. 2004; 44: 952 - 955.

Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN, DeLong ER, Coladonato JA, Szczech LA, Lazarus JM, Owen WF Jr. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA* . 2002; 287: 1548 - 1555.

Koller A, Sun D, Kaley G. Role of shear stress and endothelial prostaglandins in flow - and viscosity - induced dilatation of arterioles in vitro. *Circ Res*. 1993; 72:1276 - 1284.

Krauchi K, Cajochen C, Werth E, Wirz-Justice A. Functional link between distal vasodilation and sleep-onset latency? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000; 278: 741 - 748.

Lassegue B, Sorescu D, Szocs K, Yin Q, Akers M, Zhang Y, Grant SL, Lambeth JD, Griendling KK. Novel gp91 (phox) homologues in vascular smooth muscle cells: nox1 mediates angiotensin II-induced superoxide formation and redox-sensitive signaling pathways. *Circ Res*. 2001; 88: 888 - 894.

Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, Horl WH, Macdougall IC, Macleod A, Wiecek A, Cameron S; European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19: 1 - 47.

Locatelli F, Marcelli D, Conte F, D'Amico M, DelVecchio L, Limido A, Malberti F, Spotti D. Cardiovascular disease in chronic renal failure: The challenge continues. Registro Lombardo Dialisi e Trapianto. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15: 69 - 80.

London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F. Arteriosclerosis, vascular calcifications and cardiovascular disease in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005; 14: 525 - 531.

Mallick NP, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier BM, Delavaud G, London GM, Gokal R. Haemodialysis. *Lancet*. 1999; 353: 737 - 742.

Marchais SJ, Guerin AP, Pannier BM, Delavaud G, London GM. Arterial compliance and blood pressure. *Drugs*. 1993; 46: 82 - 87.

McVeigh GE, Bratteli CW, Morgan DJ, Alinder CM, Glasser SP, Finkelstein SM, Cohn JN. Age-related abnormalities in arterial compliance identified by pressure pulse contour analysis: Aging and arterial compliance. *Hypertension*. 1999; 33: 1392 - 1398.

Miura H, Wachtel RE, Liu Y, Loberiza FR Jr, Saito T, Miura M, Gutterman DD. Flow-induced dilation of human coronary arterioles: important role of Ca²⁺-activated K⁺ channels. *Circulation*. 2001; 103: 1992 - 1998.

Millasseau SC, Guigui FG, Kelly RP, Prasad K, Cockcroft JR, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Noninvasive assessment of the digital volume pulse. Comparison with the peripheral pressure pulse. *Hypertension*. 2000; 36: 952 - 956.

Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Determination of age-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis. *Clin Sci (Lond)*. 2002;103: 371 - 377.

Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM, Chowienczyk PJ. The vascular impact of aging and vasoactive drugs: Comparison of two digital volume pulse measurements. *Am J Hypertens*. 2003; 16: 467 - 472.

Moens AL, Goovaerts I, Claeys MJ, Vrints CJ. Flow-mediated vasodilatation: A diagnostic instrument, or an experimental tool? *Chest*. 2005; 127: 2254 - 2263.

Mullen MJ, Kharbanda RK, Cross J, Donald AE, Taylor M, Valance P, Deanfield JE, MacAllister RJ. Heterogenous nature of flow-mediated dilatation in human conduit arteries in vivo: Relevance to endothelial dysfunction in hypercholesterolemia. *Circ Res*. 2001; 88: 145 - 151.

Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, Poole WK, Passamani E, Roberts R, Robertson T. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1985; 313: 1315 - 1322.

Nakanishi T, Ishigami Y, Otaki Y, Izumi M, Hiraoka K, Inoue T, Takamitsu Y. Impairment of vascular responses to reactive hyperemia and nitric oxide in chronic renal failure. *Nephron*. 2002; 92: 529 - 535.

O'Brien E, Coats A, Owens P, Petrie J, Padfield PL, Littler WA, de Swiet M, Mee. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British hypertension society. *BMJ*. 2000; 320: 1128 - 1134.

Olesen SP, Clapham DE, Davies PF. Haemodynamic shear stress activates a K⁺ current in endothelial cells. *Nature*. 1988; 331: 168 - 170.

Otto ME, Svatikova A, Barretto RB, Santos S, Hoffmann M, Khandheria B, Somers V. Early morning attenuation of endothelial function in healthy humans. *Circulation*. 2004; 109: 2507 - 2510.

Outinen PA, Sood SK, Pfeifer SI, Pamidi S, Podor TJ, Li J, Weitz JI, Austin RC. Homocysteine - induced endoplasmic reticulum stress and growth arrest leads to specific changes in gene expression in human vascular endothelial cells. *Blood*. 1999; 94: 959 - 967.

Palatini P. Sympathetic overactivity in hypertension: A risk factor for cardiovascular disease. *Curr Hypertens*. 2001; 3: 3 - 9.

Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ. Postischemic vasodilatation, endothelial activation and cardiovascular remodeling in endstage renal disease. *Kidney Int*. 2000; 57: 1091 - 1099.

Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension*. 2001; 38: 932 - 937.

Parfrey PS. Cardiac disease in dialysis patients: Diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15: 58 - 68.

Parthasarathy S, Santanam N, Ramachandran S, Meilhac O. Oxidants and antioxidants in atherogenesis: An appraisal. *J Lipid Res*. 1999; 40: 2143 -2157.

Perticone F, Ceravolo R, Pujia A. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation*. 2001; 104: 191 - 196.

Pyke KE, Tschakovsky ME. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: Implications for the assessment of endothelial function. *J Physiol*. 2005; 568: 357 - 369.

Pohl U, Holtz J, Busse, Bassenge E. Crucial role of the endothelium in the vasodilator response to flow in vivo. *Hypertens.* 1985; 8: 37 - 44.

Raza K, Thambyrajah J, Townend JN, Exley AR, Hortas C, Filer A, Carruthers DM, Bacon PA. Suppression of inflammation in primary systemic vasculitis restores vascular endothelial function: Lesson for atherosclerotic disease? *Circulation.* 2000; 102: 1470 - 1472.

Rietzschel ER, Boeykens E, De Buyzere ML, Duprez DA, Clement DL. A comparison between systolic and diastolic pulse contour analysis in the evaluation of arterial stiffness. *Hypertens.* 2001; 37: 15 - 22.

Ritz E. Minor renal dysfunction: An emerging independent cardiovascular risk factor. *Heart.* 2003; 89: 963 - 964.

Ryan SM, Waack BJ, Weno BL, Heistad DD. Increases in pulse pressure impair acetylcholine - induced vascular relaxation. *Am J physiol.* 1995; 268: 359 - 363.

Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation.* 2003; 107: 2864 - 2869.

Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2003; 108: 2154 - 2169.

Saw J, Levin A, Gin K. Coronary artery disease in chronic kidney disease patients: Assessing the evidence for diagnosis, screening and revascularization. *Can J Cardio l.* 2004; 20: 807 - 813.

Scholze A, Rinder C, Beige J, Riezler R, Zidek W, Tepel M. Acetylcysteine reduces plasma homocysteine concentration and improves pulse pressure and endothelial function in patients with end-stage renal failure. *Circulation*. 2004; 109: 369 - 374.

Scholze A, Burkert A, Mardanzei K, Suvd - Erdene S, Hausberg M, Zidek W, Tepel M. Increased arterial vascular tone during the night in patient with essential hypertension. 2005 (Manuskript angereicht).

Schächinger V, Britten Mb, Zeiher Am. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse Long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000; 101: 1899 - 1906.

Smolensky MH, Haus E. Circadian rhythmus and clinical medicine with applications to hypertension. *Am J Hypertension*. 2001; 14: 280 - 290 .

Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic - nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med*. 1993; 328: 303 - 307.

Stenvinkel P. Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient . *Blood Purif* . 2001; 19: 53 - 61.

Stenvinkel P, Barany P. Anaemia, rHuEPO resistance and cardiovascular disease in end-stage renal failure; links to inflammation and oxidative stress. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17: 32 - 37.

Swei A, Lacy F, Delano FA, Schmidt - Schönbei GW. Oxidative stress in the Dahl hypertensive rat. *Hypertension*. 1997; 30: 1628 - 1633.

Takazawa K, Tanaka N, Fujita M, Matsuoka O, Saiki T, Aikawa M, Tamura S, Ibukiyama C. Assessment of vasoactive agents and vascular aging by the second derivative of photoplethysmogram waveform. *Hypertension*. 1998; 32: 365 - 370.

Tepel M. Oxidative stress - does it play a role in the genesis of essential hypertension and hypertension of uremia? *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18: 1439 - 1442.

Tepel M, Echelmeyer M, Orié NN, Zidek W. Increased intracellular reactive oxygen species in patients with end-stage renal failure: Effect of hemodialysis. *Kidney Int* . 2000; 58: 867 - 872.

Tepel M, van der Giet M, Statz M, Jankowski J, Zidek W. The antioxidant, acetylcysteine, reduces cardiovascular events in patients with end-stage renal failure: A randomized controlled trial. *Circulation*. 2003; 107: 992 - 995.

Vaziri ND, Ni Z, Oveisi F, Liang K, Pandian R. Enhanced nitric oxide inactivation and protein nitration by reactive oxygen species in renal insufficiency. *Hypertens*. 2002; 39: 135 - 141.

Vaziri ND, Oveisi F, Ding Y. Role of increased oxygen free radical activity in the pathogenesis of uremic hypertension. *Kidney Int*. 1998; 53: 1748 - 1754.

Weber MA, Fodera SM. Circadian variations in cardiovascular disease: Chronotherapeutic approaches to the management of hypertension. *Rev Cardiovasc Med*. 2004; 5: 148 - 155.

Woodmann RJ, Watts GF, Kingwell BA, Dart AM. Interpretation of the digital volume pulse: Its relationship with large and small artery compliance. *Clin Sci (Lond)*. 2003; 104: 283 - 285.

Yeun JY, Kaysen GA. C-reactive protein, oxidative stress, homocysteine, and troponin as inflammatory and metabolic predictors of atherosclerosis in ESRD. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2000; 9: 621 - 630.

7. Danksagungen

Mein Dank gilt an erster Stelle **Herrn Prof. Dr. med. Martin Tepel** für die Vergabe des Themas, die Geduld und die ausgezeichnete Betreuung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Ich danke den Mitarbeitern der Station 10A und Station 10B des Universitätsklinikums Benjamin Franklin für die gute Zusammenarbeit.

Außerdem bedanke ich mich bei **Frau Hagemeister**, Chefarztsekretärin der Klinik für Urologie der HANSE-Klinikum Wismar GmbH, für die moralische Unterstützung sowie die grammatikalische Korrektur und schriftliche Form der Dissertation.

Besonderer Dank gilt meinen **Eltern, meinen Brüdern**, meiner **Ehefrau Ahmad Mervat**, meinen **Kindern Iyad, Rayan und Miral**, die mich während meines Studiums und bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit moralisch sehr unterstützt haben.

8. Erklärung

„Ich, Abu Libdeh, Khalil, erkläre, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift mit dem Thema **Nicht-invasive Bestimmung von Gefäßwandeigenschaften bei Patienten mit essentieller Hypertonie und chronischer Niereninsuffizienz während der Nacht im Vergleich zu Normotonikern** selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die Hilfe Dritter verfasst und in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

9. Lebenslauf

Der Lebenslauf wird aus Sicherheitsgründen nicht veröffentlicht.