

# 1. Einleitung und Fragestellung

## 1.1 Einführung

Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist die Hämodialyse, als Nierenersatztherapie, eine lebenserhaltende und lebenslang notwendige Behandlung. Erst mit einer erfolgreichen Nierentransplantation wird die Dialysetherapie hinfällig, und der Patient erlangt wieder mehr Freiheit und damit Lebensqualität zurück.

Die Prävalenz der chronischen Nierenersatztherapie in Deutschland liegt bei 998 Patienten pro 1 Million Einwohner (Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland, QuaSiNiere, 2004/2005). Davon sind 739 Patienten pro 1 Million Einwohner mit Dialysebehandlung in Form der Peritoneal- oder der Hämodialyse und 259 Patienten pro 1 Million Einwohner nach Nierentransplantation. Zum Jahresende 2004 betrug die Anzahl der Neuaufnahmen in die chronische Nierenersatztherapie 16.027. Das entspricht einer Inzidenz von 194 pro 1 Million Einwohner. Im Jahr 2003 lag die Prävalenz bei 949 Patienten pro 1 Million Einwohner. In Deutschland steigt die Zahl der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz jährlich um etwa 5 bis 6%.

Eine konstante Zerstörung des Nierengewebes und die damit verbundene Abnahme der in- und exkretorischen Nierenfunktion bis hin zum Verlust derselbigen führt zum Krankheitsbild der chronischen Niereninsuffizienz. Störungen der inkretorischen Funktion verursachen unter anderem eine renale Anämie bedingt durch eine verminderte Bildung von Erythropoetin, einen renalen Hypertonus aufgrund des Reninmangels und einen sekundären Hyperparathyreodismus. Letzteres ist auf eine reaktive Hyperplasie der Nebenschilddrüse zurückzuführen, welche durch die Niereninsuffizienz-bedingte Hyperphosphatämie angeregt wird. Die Retention der harnpflichtigen Substanzen zeigt sich klinisch als urämisches Syndrom bis hin zum Coma uraemicum. Die Ursachen für den Funktionsverlust sind vielfältig, wobei der Diabetes mellitus (35%) mit stark steigender Tendenz und die vaskuläre Nephropathie (20%) den Hauptanteil der neu ins chronische Dialyseprogramm aufgenommen Patienten (Inzidenz) ausmachen.

Als seltenere Ursachen zeigen sich Glomerulonephritiden, tubulo-interstitielle oder zystische Nierenerkrankungen sowie Analgetikaabusus und andere Systemerkrankungen (z.B. Kollagenosen, Vaskulitiden). In bis zu 10% der Fälle lässt sich der zur Dialysepflicht führende Grund nicht ermitteln.

### **1.2 Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz**

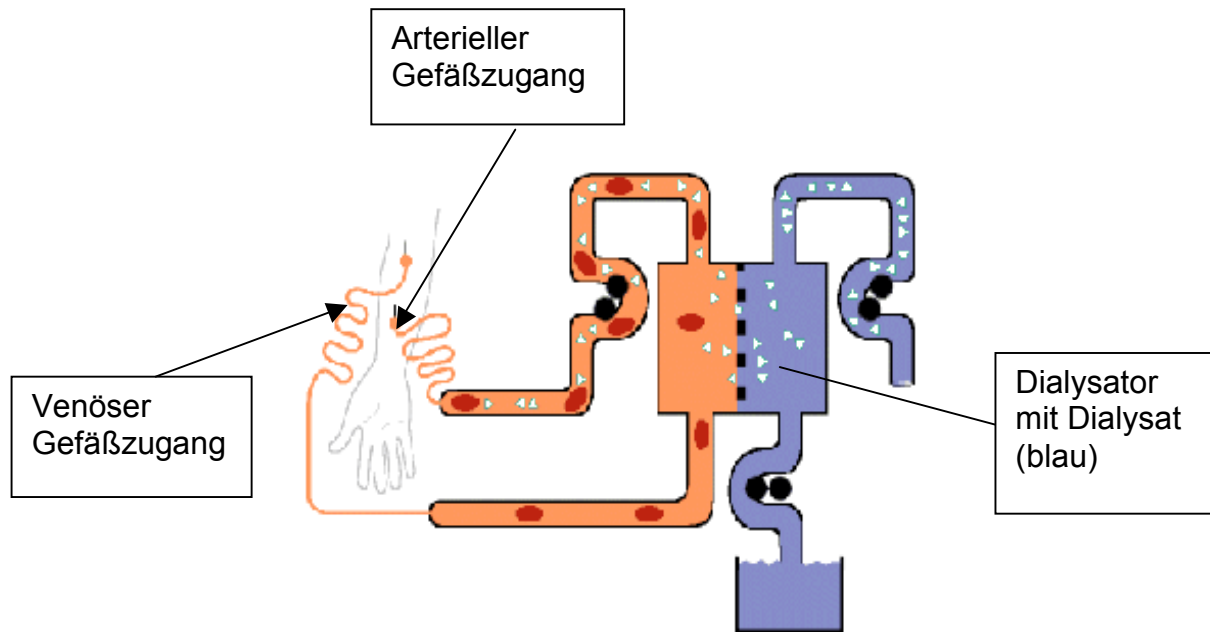
Der Verlauf der chronischen Niereninsuffizienz, resultierend aus der irreversiblen Verminderung der glomerulären, tubulären und endokrinen Funktion beider Nieren, lässt sich in 4 Stadien einteilen. Berücksichtigt werden hier die Konzentrationen harnpflichtiger Substanzen im Blut. Durch die hohe Kompensationsfähigkeit der Nieren treten die ersten Symptome relativ spät auf. Anfangs liegt nur eine leichte Einschränkung der Kreatininclearance (GFR 70-120 ml/min) und der Konzentrationsfähigkeit bei noch normalen Retentionswerten vor und man bezeichnet diesen symptomlosen Zustand als kompensiertes Dauerstadium. Der Übergang ins Stadium der kompensierten Retention (GFR 20-70 ml/min) lässt sich an der Kreatininerhöhung bis 6 mg/dl (530 µmol/l) erkennen. Weiter steigende Kreatininwerte > 6 mg/dl (530 µmol/l) signalisieren das nächstfolgende Stadium, das Stadium der präterminalen Niereninsuffizienz. Als Urämie wird das klinische Endstadium der chronischen Niereninsuffizienz (GFR < 5 ml/min) mit Kreatininwerten > 10 mg/dl (884 µmol/l) bezeichnet. Das kontinuierliche Fortschreiten dieses Prozesses macht die Nierenersatztherapie für das Überleben des Patienten notwendig.

### 1.3 Blutreinigungsverfahren bei terminaler Niereninsuffizienz

An dieser Stelle sollen die einzelnen Verfahren zur Blutreinigung bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz kurz vorgestellt werden.

Man unterscheidet die extrakorporalen und intrakorporalen Blutreinigungsverfahren. Die Hämodialyse (HD), Hämofiltration (HF), Hämodiafiltration (HDF), Hämo-perfusion (HP) und Plasmaseparation zählen zu den extrakorporalen Verfahren, während die Peritonealdialyse (CAPD) das einzige intrakorporale Verfahren darstellt. Von den aufgeführten Verfahren wird die Hämodialyse mit deutlicher Mehrheit (87,8%) eingesetzt.

Die Hämodialyse als extrakorporales Blutreinigungsverfahren, wird mit dem Ziel der Wiederherstellung des homöostatischen Gleichgewichts des Elektrolyt-Säure-Basen- und Wasserhaushalts des Körpers durchgeführt. Mittels Diffusion entlang eines Konzentrationsgradienten über eine semipermeable Membran treten die harnpflichtigen Stoffe (Kreatinin, Harnstoff, Urämiotoxine) aus dem Blut in die Dialysatflüssigkeit (Dialysat) über. Dabei werden auch Elektrolytverschiebungen ausgeglichen. Patienten die dauerhaft auf dieses Nierenersatzverfahren angewiesen sind, bekommen einen Shunt (z. B. Cimino Fistel) gelegt, welcher als Gefäßzugang dient. Über einen so genannten arteriellen Gefäßzugang des Shunts wird dem Patienten das Blut entnommen und in den Dialysator gepumpt. Das Dialysat, bestehend aus einer Elektrolyt- und Bikarbonatlösung, strömt gegenläufig an der Außenseite der Membran vorbei. Nach der Entfernung der harnpflichtigen Substanzen gelangt das Blut über einen venösen Gefäßzugang in den Shunt und damit in den Blutkreislauf des Patienten zurück. Die folgende **Abbildung 1** gibt den Aufbau der künstlichen Niere sowie die Gefäßzugänge schematisch wieder.



**Abbildung 1.** Schematische Darstellung der Hämodialyse. Das Blut (**rot**) wird über ein Schlauchsystem zusammen mit den harnpflichtigen Stoffen (**weiß**) in den Dialysator gepumpt. Im Dialysator diffundieren die harnpflichtigen Stoffe durch eine semipermeable Membran (**gestrichelte schwarze Linie**) in das Dialysat (**blau**) und werden anschließend abtransportiert. Das gereinigte Blut wird dem Patienten über den venösen Gefäßzugang wieder zugeführt.

Um der Gerinnung des Blutes im Dialysator und im Schlauchsystem entgegen zu wirken, erhalten die Patienten je nach Bedarf 5000-10.000 IE hochmolekulares Heparin als einmalige Gabe bei Beginn der Dialyse („single-shot“) oder kontinuierlich während der Dialyse verabreicht.

Die Dialyse dient nicht nur dem Entzug von harnpflichtigen Substanzen sondern auch dem Volumenentzug, der so genannten Ultrafiltration. Das überschüssige Körperwasser wird dabei über die Membran, einem Druckgefälle folgend, ebenfalls entfernt. Dieser Flüssigkeitsentzug ist nötig, um die klinischen Zeichen der Überwässerung zu therapieren, wenn eine konventionelle Therapie nicht ausreichend bzw. nicht möglich ist (keine Restdiurese). Die Höhe der Ultrafiltration wird nach klinischen Kriterien oder anhand des Trockengewichtes bestimmt. Das Trockengewicht ist definiert als das Gewicht, das anhand von klinischen, radiologischen und sonographischen Kriterien als Körpergewicht nach Entfernung überschüssiger Flüssigkeit festgelegt wird.

Die in die vorliegende Studie einbezogenen Patienten wurden mit dem Verfahren der Hämodialyse als Nierenersatztherapie behandelt.

### **1.4 Kardiovaskuläre Langzeitfolgen und Komplikationen**

Wie in der Literatur bereits beschrieben, weisen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eine deutlich gesteigerte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität auf (Amann et al., 2004; Anavekar et al., 2004; Foley et al., 1998; Mallick et al., 1999; Sarnak et al., 2003; Saw et al., 2004).

Man weiß heute, dass die unzureichende Elimination der Urämietoxine sowie eine urämiebedingte Malnutrition bedeutende Kofaktoren für die gesteigerte Mortalität darstellen (Iseki et al., 1993; Iseki et al., 1997; Owen et al., 1993). Die jährliche Todesrate liegt bei fast 25%. Neben dem Alter und dem Geschlecht sind traditionelle Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie oder Rauchen weitere Gründe für das gehäufte Vorkommen kardiovaskulärer Ereignisse. Ebenso bestehen zahlreiche spezifische auf die Niereninsuffizienz zurückzuführende Risikofaktoren, die mit einer abnormen Gefäßreaktion in Verbindung gebracht wurden. Hierzu gehören Mikroinflammation (charakteristischer Marker z. B. C-reaktives Protein), gesteigerte reaktive Sauerstoffradikale (ROS, reaktive Sauerstoffspezies), chronische Anämie oder Eisenmangel, Urämietoxine (z.B. Homocystein, asymmetrisches Dimethylarginin), entzündliche Gefäßveränderungen, Gefäßverkalkungen oder Salz- und Wasserüberschuss (Bachmann et al., 1995; Baigent et al., 2000; Bianchi, 2000; Block et al., 1998; Charra et al., 1996; Goldwasser et al., 1993; Goodman et al., 2000; Kalantar-Zadeh et al., 2004a; Kalantar-Zadeh et al., 2004b; Stenvinkel et al., 2002; Tepel, 2003; Tepel et al., 2000; Yeun et al., 2000; Zoccali et al., 2001). Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz haben nicht nur vermehrt kardiovaskuläre Ereignisse gegenüber der Normalbevölkerung (Locatelli et al., 2000; Parfrey, 2000; Sarnak et al., 2003), sondern auch eine schlechtere Langzeitprognose nach stattgefundenen Myokardinfarkten (Anavekar et al., 2004; Shlipak et al., 2002; Herzog et al., 1998).

Atherogene Faktoren wie zum Beispiel Hyperlipidämie oder arterielle Hypertonie, direkte Verletzungen des Endothels sowie Veränderungen der Hämodynamik führen zu Änderungen der Gefäßwandstruktur und der Endothelfunktion (Gibbons et al., 1994 ).

Als Endothel bezeichnet man die innerste Schicht der Arterienwand. Lokale Funktionsstörungen in dieser Schicht stellen den Ausgangspunkt für atherosklerotische Läsionen dar. So führt die Persistenz der endothelialen Dysfunktion über den Entzündungsprozess zu einer Proliferation im subintimalen Raum des Gefäßes. Diese weißlichen Fettablagerungen werden als „fatty streaks“ bezeichnet und sind makroskopisch erkennbar. Im Blut zirkulierende Monozyten wandern in die Gefäßwand ein, wandeln sich in Makrophagen um und beginnen diese Lipidablagerungen zu phagozytieren; es entstehen Schaumzellen. Die veränderten Adhäsionseigenschaften an der Endotheloberfläche bewirken, dass sich Leukozyten und Thrombozyten anlagern. Aus den Thrombozyten und Schaumzellen freigesetzte Wachstumsfaktoren wie „platelet-derived growth factor“ (EDRF), Interleukine und Tumornekrosefaktor (TNF) regen die Proliferation von Fibroblasten und glatten Muskelzellen an. Es bilden sich stabile fibröse Plaques und führen damit zu einer irreversiblen Verhärtung der Arterienwand, einer Wanddickenzunahme und einer Veränderung des Wand-Lumen-Verhältnis. Die damit einhergehende verminderte Gefäßelastizität bewirkt eine Zunahme des Pulsdrucks, d.h. eine Vergrößerung der Differenz zwischen dem (maximalen) systolischen und dem (minimalen) diastolischen Blutdruck (Marchais et al., 1993). In einer retrospektiven Kohortenstudie konnten Klassen et al. (2002) belegen, dass der Pulsdruck einen eigenständigen Risikofaktor für die Mortalität bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz darstellt.

Der Elastizitätsverlust der Gefäße, d.h. der Verlust der Windkesselfunktion, übt auch einen Einfluß auf die Pulswellengeschwindigkeit aus. In der Aorta beträgt die Pulswellengeschwindigkeit normalerweise 4-6m/Sekunde, bei weniger dehnbaren Arterien vom muskulären Typ liegt sie bei 7-12m/Sekunde. Eine Zunahme der Pulswellengeschwindigkeit wird als bedeutende Vorhersage für kardiovaskulär bedingte Mortalität angesehen (Blacher et al., 2003).

Das Vorherrschen von Arteriosklerose und „Remodeling“ der großen Arterien bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz führt zur Funktionseinschränkung der Gefäße (London et al., 2002). Insgesamt deuten die vorliegenden Befunde darauf hin, dass vaskuläres Remodeling, Gefäßwandhypertrophie, verminderte Gefäß-Compliance und Gefäßkalzifikationen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eine wesentliche Rolle bei der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen spielen.

Die Schädigung der Endothelfunktion auf interzellulärer Ebene ist bereits im frühen Stadium der Arteriosklerose beeinträchtigt, was sich in einer gestörten Regulation der physiologischen Vasomotorik im betroffenen Gefäßabschnitt zeigt. So findet sich zum Beispiel nach einem Ischämieereiz lediglich eine verminderte Stickoxid (NO)-vermittelte Endothel-abhängige Vasodilatation oder sie bleibt sogar ganz aus. Stattdessen überwiegen die vasokonstriktorisch wirkenden Substanzen wie Endothelin, Thromboxan oder Angiotensin II. Später kommt es durch die Plaquebildung zu strukturellen und morphologischen Veränderungen. Patienten mit milder und schwerer Funktionseinschränkung der Nieren und unter konsekutiver Dialysetherapie weisen häufig eine Schädigung der endothelvermittelten Vasodilatation auf (Annuk et al., 2001; Miyazaki et al., 2000; van Guldener et al., 1998). Derzeit werden eine Erhöhung des oxidativen Stresses, Hyperhomocysteinämie, Dyslipidämie, Hyperglykämie, Hypertonie und eine Erhöhung der Retentionswerte für L-Arginin Inhibitor als Kofaktoren favorisiert (Annuk et al., 2003).

Das Erzielen einer Verbesserung der Endothelfunktion bei dialysepflichtigen Patienten ist von enormer Wichtigkeit. Mittels pharmakologischer oder physiologischer Methoden lässt sich die Endotheldysfunktion der kardialen oder peripheren Gefäße bereits vor der angiographisch sichtbaren Darstellung atherosklerotischer Plaques nachweisen. Ein gängiges Verfahren zur Ermittlung der Endothelfunktion ist die Provokation der flussvermittelten Endothel-abhängigen Vasodilatation. Ihre Beeinträchtigung kann unter anderem durch Veränderungen der NO-Signaltransduktion und Anwesenheit reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) hervorgerufen werden. Weiterhin wurde die Funktionseinschränkung der Niere per se und die veränderte Kreatininclearance mit der Endothelfunktion in Verbindung gebracht (Annuk et al., 2001).

Bhagat et al. (1997) untersuchte nierengesunde Probanden und konnte einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Entzündungen und der Schädigung der Endothelfunktion aufzeigen. Die Tatsache, dass bereits Patienten mit mäßiger Nierenschädigung gehäuft Entzündungen vorweisen, führte zu der Annahme, dass die endotheliale Dysfunktion eine Art Zwischenstufe im Verhältnis von Entzündung und kardiovaskulärer Schädigung bei niereninsuffizienten Patienten darstellt. Unterstützt wird diese These durch die Ergebnisse bei einer Reihe antiinflammatorisch wirksamer Therapiekonzepte, welche zu einer Verbesserung der Endothelfunktion in Studien an nierengesunden Patienten führten (Bhagat et al., 1997; Raza et al., 2000). Miyazaki et

al. (2000) konnte bei Hämodialysepatienten zeigen, dass schon eine einzelne Dialyse unter Verwendung einer „non coated“ Dialysemembran zu einer Schädigung der endothelvermittelten Vasodilatation führt während es bei Verwendung einer „Vitamin E coated“ Dialysemembran zu keiner Schädigung der Endothelfunktion kam.

Der sogenannte „oxidative Stress“ spielt bei der Pathogenese von Gefäßverletzungen eine zentrale Rolle. Längerfristig führt dies zu einer Progression der Arteriosklerose. Verschiedene Mechanismen, wie z. B. die Reduktion der NO-Synthase-Aktivität und die Interaktion zwischen NO und reaktiven Sauerstoffspezies („oxidativer Stress“) kommen in Frage (Harrison, 1997), aber auch Veränderungen von Transkription und Wachstum sind bekannt für die Entwicklung von arteriosklerotischen Gefäßveränderungen (Blake et al., 2001; Chakraborti et al., 1998; Griendling et al., 2000; Kamata et al., 1999; Lassegue et al., 2001; Outinen et al., 1999; Parthasarathy et al., 1999; Wolin, 2000). Eine Erhöhung des oxidativen Stresses ist bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz mehrfach beschrieben worden (Becker et al., 1997; Himmelfarb et al., 2003; Kalousova et al., 2003; Tepel, 2003; Tepel et al., 2000; Vaziri et al., 2002) und birgt einen zusätzlichen negativen Einfluss auf Morbidität und Mortalität. Hinweise auf den günstigen Effekt einer antioxidativen Therapie in diesem Patientenkollektiv liegen vor (Tepel et al., 2003). So verminderte die Gabe von Vitamin E das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bei dialysepflichtigen Patienten (Boaz et al., 2000). Ähnliche Ergebnisse wurden ebenfalls bei einer antioxidativen Therapie mit Acetylcystein registriert; auch hier kam es zu einem verminderten Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (Tepel et al., 2003).

Eine weitere Ursache für die Endotheldysfunktion könnte die Hämodialyse per se sein (Ritz et al, 1994; Lazarus, 1994). Die Verschlechterung der Gefäßsituation in Form von endothelialer Dysfunktion wurde vor allem bei der Verwendung bioinkompatibler Dialysemembranen gefunden. Bei Verwendung biokompatibler Dialysemembranen kann die Hämodialyse per se eine Besserung der Endothelfunktion bewirken. Der Standard der Hämodialyse ist hoch. Trotzdem beruht die erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität vor allem auf der noch unzureichenden Clearance der zu eliminierenden Stoffe gegenüber einer echten Niere.

Schwierigkeiten zeigen sich auch bei der Überwachung des Kreislaufes sowie die Vermeidung von hypotonen Episoden während der Hämodialyse bei der Betreuung des



Patienten. Daneben ist die Bestimmung des korrekten Trockengewichts, das heißt das optimale Gewicht eines Dialyse-Patienten, nicht immer einfach. Natürlich sind die dialysepflichtigen Patienten durch die personalintensive intermittierende Blutdruckmessung durch das Dialysepersonal gut betreut, andererseits kann ein kontinuierliches hämodynamisches Monitoring in der täglichen Routine derzeit nicht gewährleistet werden.

Eine Reihe von invasiven und nicht-invasiven Messmethoden kommen für die kontinuierliche Überwachung des Volumenpulses in Frage, wobei die konventionelle Angiographie und intraarterielle Druckmessung als invasive Verfahren eher zu vernachlässigen sind. Zu den nicht-invasiven Messmethoden zählen das Pulstasten an den oberflächlichen Arterien, sowie verschiedene andere apparative Verfahren wie die arterielle Doppler-Diagnostik, Ultraschall-Diagnostik (Kao et al., 2003), Laufbandergometrie, transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung, Laser-Doppler-Fluxmetrie, Doppler-Druckmessung, Doppler-Sonographie (Kosch et al., 2003), farbkodierte Dopplersonographie und die digitale Photoplethysmographie.

Die digitale Photoplethysmographie stellt ein mögliches Verfahren zur nicht-invasiven, kontinuierlichen Überwachung der Volumenpulskurve des Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Dialysepflicht dar. Ein am Finger lokalisierter Pulsoxymeter ermöglicht die durchgehende Erfassung und Aufzeichnung des Volumenpulses (Millasseau et al., 2003; Takazawa et al., 1998). Dieses nicht-invasive Messverfahren ist leicht handhabbar und beeinträchtigt den Patienten unter der Hämodialyse nicht. Bislang fehlt ein leicht anwendbarer Auswerte-Algorithmus, um aus dem Volumenpuls am Finger Aussagen über die Hämodynamik bei den Dialysepatienten machen zu können.

## **1.5 Fragestellung**

- 1.** Wie kann man die Gefäßeigenschaften und die Endothelfunktion bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und gesunden Kontrollpersonen mittels digitaler Photoplethysmographie messen?
- 2.** Wie verändern sich diese Gefäßeigenschaften bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz im Verlauf der Hämodialyse?
- 3.** Welchen Einfluss hat die Vorschädigung des kardiovaskulären Systems auf die Gefäßreagibilität und die Endothelfunktion im Verlauf der Hämodialyse?