

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Einführung

Über einen Sensor, welcher an der Hautoberfläche des dritten Fingers lokalisiert ist, erhält man die Pulscurve mittels digitaler Photoplethysmographie. Mit dem neu entwickelten Auswerteprogramm konnten die Pulskurven analysiert werden.

Die Endothel-abhängige Vasodilatation wurde bei gesunden Probanden (n=16) und bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (n=24) zu Beginn und am Ende jeder Hämodialysesitzung durch die Erzeugung einer reaktiven Hyperämie gemessen. Eine am Oberarm befindliche über den systolischen Blutdruck aufgepumpte Manschette induziert eine Ischämie am Unterarm. Die Lösung der Blutsperre führt zu einer reaktiven Hyperämie, verursacht durch die Erweiterung der distal gelegenen kleinen Gefäße. Vermittelt wird diese Relaxation vor allem durch die lokale Freisetzung von NO aus den Endothelzellen. Die NO-Freisetzung korreliert mit der Endothelfunktion (Corretti et al., 2002). Die Annahme, dass sich mittels digitaler Photoplethysmographie die Endothel-abhängige Vasodilatation korrekt darstellen lässt, bestätigte sich.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der digital photoplethysmographischen Untersuchungen des Gefäßsystems der gesunden Probanden sowie von 24 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz beschrieben.

3.2 Effizienz der Hämodialysetherapie

Das Ziel der Hämodialysebehandlung ist es, sowohl kleine als auch großmolekulare Substanzen zu entfernen. Beispielhaft sollen hier die Veränderungen der Laborparameter Kreatinin, Harnstoff und Kalium durch die Hämodialyse betrachtet werden. Diese genannten 3 Parameter werden während einer Dialysesitzung entfernt und als Marker für die Güte einer Dialysesitzung herangezogen. Beim Vergleich der Werte der Patienten vor Beginn und am Ende der Dialysesitzung kam es zu einer signifikanten Reduktion von $668 \pm 80 \mu\text{mol/L}$ auf $451,1 \pm 78,3 \mu\text{mol/L}$ für Kreatinin, von $26,1 \pm 2,7 \text{ mmol/L}$ auf $16,2 \pm 2,5 \text{ mmol/L}$ für Harnstoff und von $4,9 \pm 0,2 \text{ mmol/L}$ auf $4,2 \pm 0,2 \text{ mmol/L}$ für Kalium. Eine graphische Darstellung findet sich in **Abbildung 5**. Die Harnstoffreduktionsrate wurde mit $53,36 \pm 0,05 \%$ ermittelt.

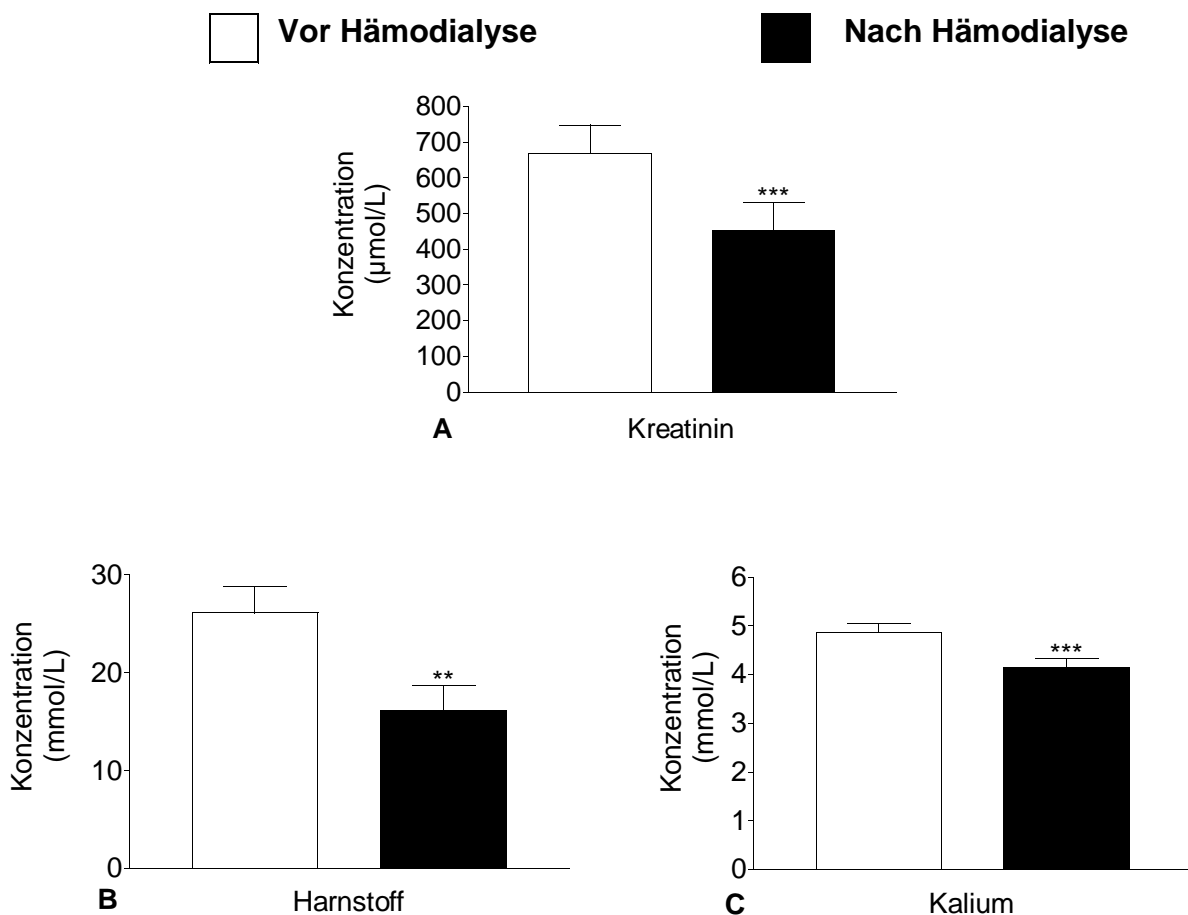


Abbildung 5. Reduktion der Retentionsparameter bei den dialysepflichtigen Patienten gemessen am Beginn und am Ende der Hämodialyse (HD). Für den Vergleich Beginn versus Ende HD ergibt sich für Kreatinin **(A)** $***p < 0,001$, für Harnstoff **(B)** $**p < 0,01$ und Kalium **(C)** $***p < 0,001$.

3.3 Änderung hämodynamischer Parameter während der Dialyse

Die Veränderungen des mittleren, systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie des Pulsdrucks sind in **Abbildung 6** graphisch wiedergegeben. Der systolische Blutdruck lag zu Beginn der Hämodialyse bei 139 ± 6 mmHg. Am Ende war er signifikant erhöht auf 148 ± 6 mmHg ($p < 0,01$). Der diastolische Blutdruck lag zu Beginn der Hämodialyse bei 77 ± 3 mmHg. Am Ende der Hämodialyse lag er bei 78 ± 2 mmHg. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,81$). Mittlerer Blutdruck und Pulsdruck lagen zu Beginn bei 96 ± 4 mmHg bzw. 63 ± 4 mmHg und am Ende bei 101 ± 3 mmHg bzw. 70 ± 5 mmHg. Die Herzfrequenz lag zu Beginn der Dialyse bei 77 ± 3 und am Ende bei 80 ± 3 pro Minute.

Beim Vergleich der Werte vom Beginn und am Ende der Hämodialyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied für den systolischen Blutdruck ($p < 0,01$) und den mittleren Blutdruck ($p < 0,05$).

Die Änderung des Reflective Index (ΔRI) am Ende der Hämodialyse zeigte eine signifikante Korrelation nach Spearman mit dem systolischen Blutdruck vor Hämodialyse ($p < 0,05$) und mit dem mittleren arteriellen Blutdruck am Ende der Hämodialyse ($p < 0,05$).

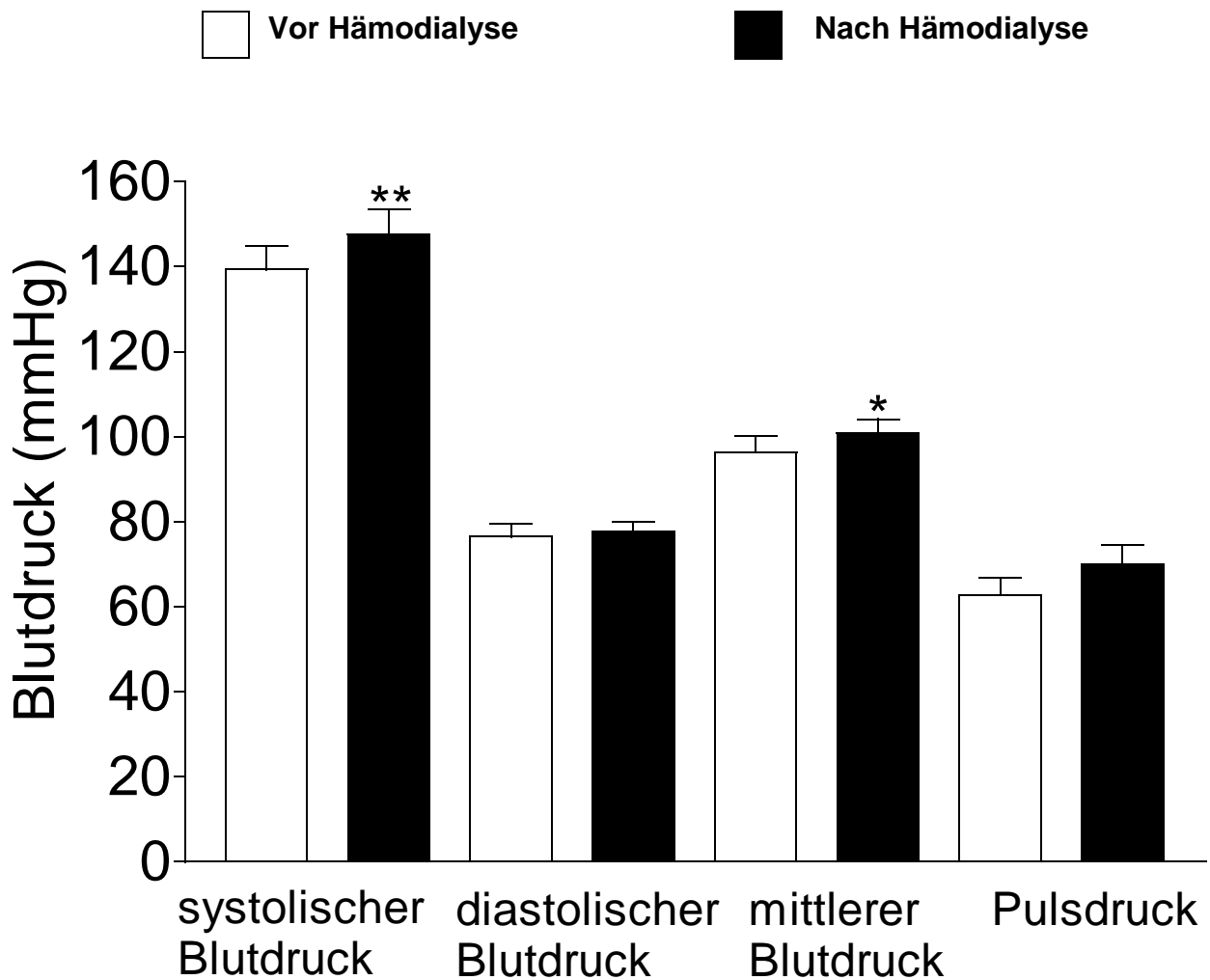


Abbildung 6. Veränderung der klinischen Parameter systolischer, diastolischer und mittlerer Blutdruck sowie Pulsdruck während einer Dialysesitzung gemessen am Beginn und am Ende der Hämodialyse (HD). ** $p < 0,01$ und * $p < 0,05$ für den Vergleich Beginn versus Ende HD.

3.4 Reflective Index (RI) bei gesunden Probanden

Um die Eigenschaften der Pulskurve und ihre typischen Veränderungen bei exogener Zufuhr von NO, standardisierten Eiswassertest oder Erzeugen einer reaktiven Hyperämie durch Stau besser zu verstehen, führten wir Messungen bei 16 gesunden Probanden durch. Die Auswertungen der Messungen der Ausgangswerte ergaben einen mittleren Reflective Index (RI) von $38,7 \pm 3,6$ arbiträre Einheit. Der Vergleich von zwei aufeinander folgenden Messungen zeigte eine gute Korrelation ($n=15$; $r = 0,84$; $p < 0,001$), dargestellt in **Abbildung 7**.

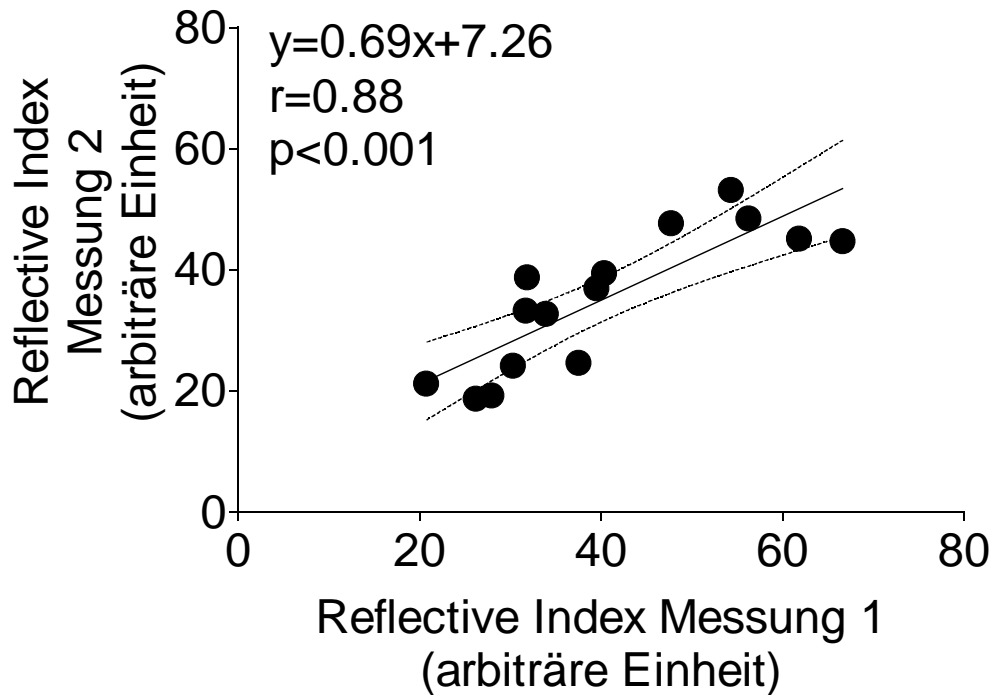


Abbildung 7. Reproduzierbarkeit des Reflective index (RI) von zwei aufeinanderfolgenden Messungen bei $n=15$ gesunden Probanden. Aufgetragen sind die Reflective Indizes von 2 aufeinander folgenden Messungen. Weiterhin dargestellt sind die Regressionsgerade (**gerade Linie**), das 95% Konfidenzintervall (**gestrichelte Linien**), die Gleichung der Regressionsgeraden und der Korrelationskoeffizient r nach Spearman.

Die Veränderung der Pulscurve als Ausdruck von Gefäßveränderungen im Sinne einer Endothel-unabhängigen Vasodilatation wurde durch die sublinguale Aufnahme von 0,4 mg Glyceroltrinitrat (NTG) hervorgerufen. Diese Substanz ist als Vasodilatator bekannt. Die Veränderung des Reflective Index wurde photoplethysmographisch aufgezeichnet und analysiert. Nach der sublingualen Aufnahme von jeweils 0,4 mg Glyceroltrinitrat (NTG) kam es zu einer signifikanten Reduktion des gemittelten Reflective Index (RI) von $37,9 \pm 4,3$ auf $16,3 \pm 0,9$ arbiträre Einheit ($n=11$, $p<0,001$). Die Reduktion des Reflective Index kann als Zeichen einer Vasodilatation gesehen werden.

Beim graphischen Vergleich einer normalen Pulscurve und einer Glyceroltrinitrat beeinflussten Pulscurve (**Abbildung 8**) wird der Unterschied sichtbar. Die Glyceroltrinitrat beeinflusste Pulscurve zeigt einen steileren, höheren und spitzeren

Anstieg, einen steileren Abfall und einen deutlich flacheren folgenden zweiten Gipfel („Schulter“). Wie bereits erwähnt, beinhaltet der zweite Gipfel die Reflektion der Pulswelle in den peripheren Gefäßen. Ein verkleinerter Gipfel spricht für eine Vasodilatation in der Peripherie mit nachfolgender geringerer Reflektion der Pulswelle und damit kleineren Reflective Index Werten.

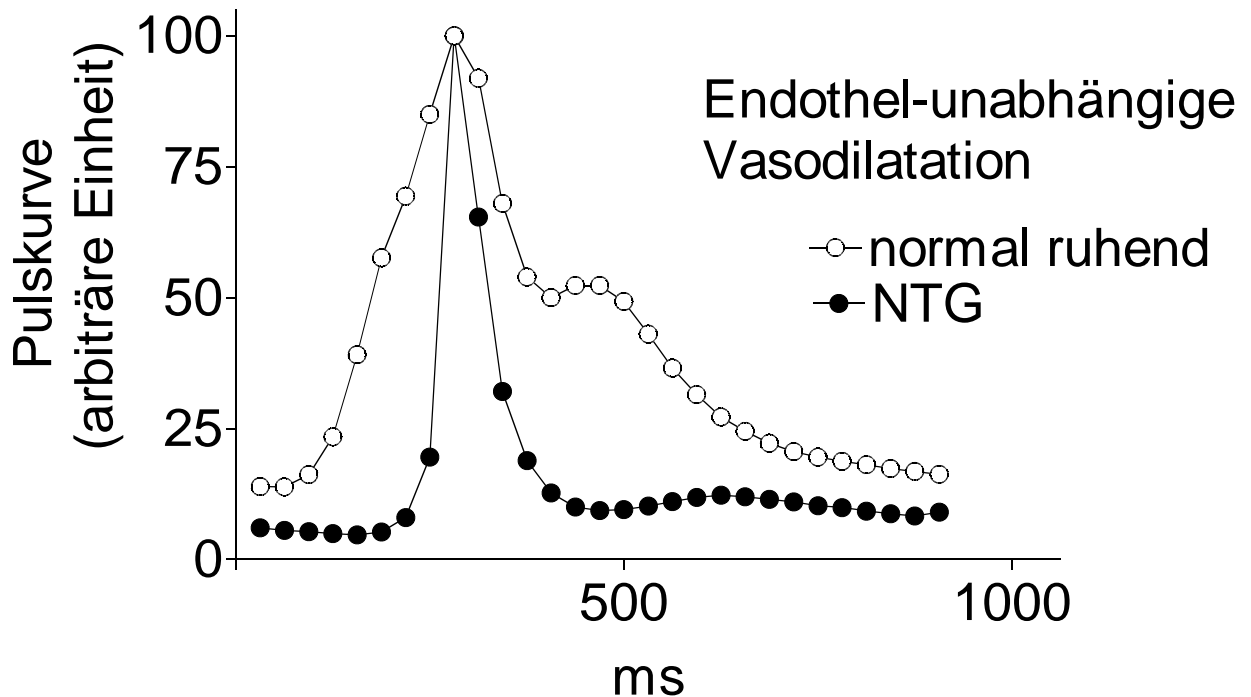


Abbildung 8. Auswirkung der Endothel-unabhängigen Vasodilatation auf die Pulswelle, gewonnen durch digitale Photoplethysmographie bei einer gesunden Kontrollperson. Die Abbildung zeigt die Endothel-unabhängige Vasodilatation als eine Veränderung der Pulskurve vor (**offene Kreise**) und nach Gabe von 0,4 mg Glyceroltrinitrat (**geschlossene Kreise**). Letztere zeigt einen steileren, höheren und spitzeren Anstieg, einen steileren Abfall und einen deutlich verkleinerten folgenden zweiten Gipfel. Unter der Glyceroltrinitratwirkung (NTG) kommt es zu einer Abnahme des RI Wertes.

Ein bei 4 gesunden Probanden durchgeführter standardisierter Eiswassertest wurde zur Provokation einer Vasokonstriktion der Gefäße durchgeführt. Die Änderung des Reflective Index wurde photoplethysmographisch aufgezeichnet und anschließend analysiert. Während des Eiswassertestes kam es zu einem signifikanten Anstieg des gemittelten Reflective Index von $21,6 \pm 4,8$ auf $51,4 \pm 6,3$ arbiträre Einheit ($n=4$; $p<0,05$) (**Abbildung 9**). Die Zunahme des Reflective Index bedeutet eine periphere Vasokonstriktion. Die hierfür typische Kurve ist in **Abbildung 10** dargestellt und lässt einen langsameren Anstieg, sowie einen höheren folgenden zweiten Gipfel erkennen. In der **Abbildung 11** sind eine normale Pulscurve, eine Glyceroltrinitrat beeinflusste Pulscurve und eine beim Eiswassertest erhaltene Pulscurve nebeneinander dargestellt. Die unterschiedlichen Reflective Indizes lassen sich hier besonders gut erkennen.

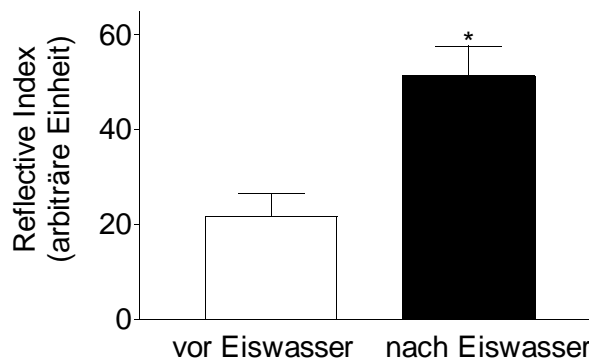


Abbildung 9. Veränderung des Reflective Index beim Eiswassertest. Abgebildet sind die Mittelwerte des Reflective Index für vor dem Eiswasserkontakt und nach dem Eiswasserkontakt. Beim Eiswassertest kommt es zu einer deutlichen Zunahme des Reflective Index * $p<0,05$ für den Vergleich des Reflective Index vor versus nach Eiswasserkontakt.

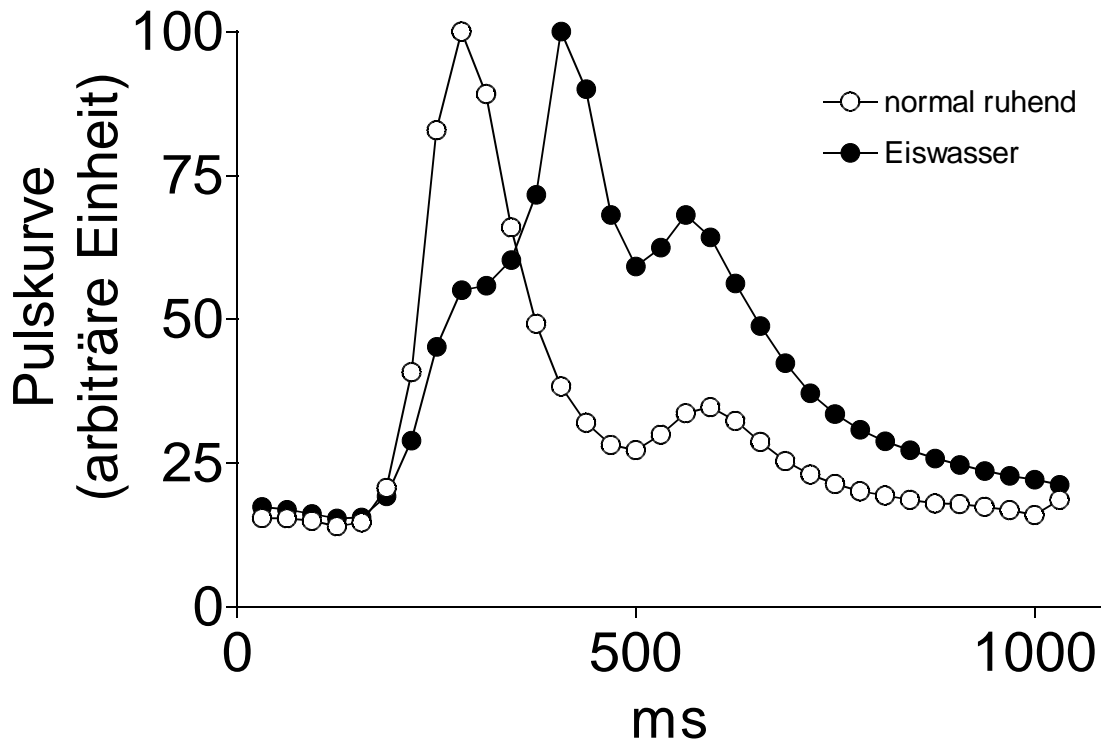


Abbildung 10. Auswirkung des Eiswassertests auf die Pulskurve, gewonnen durch digitale Photoplethysmographie bei einer gesunden Kontrollperson. Dargestellt sind eine Pulskurve vor (**offene Kreise**) und während (**geschlossene Kreise**) eines Eiswassertests. Letztere zeigt einen verzögerten Anstieg bis zum Erreichen des Maximalwertes, einen deutlich verkürzten Abfall und steiler ansteigenden, höheren folgenden zweiten Gipfel. Beim Eiswassertest kommt es zu einer systemischen Vasokonstriktion. Die durch die Vasokonstriktion bedingte gesteigerte Pulsreflexion in der Peripherie führte zum Anstieg der „Schulterregion“ und damit zu einer Zunahme des Reflective Index.

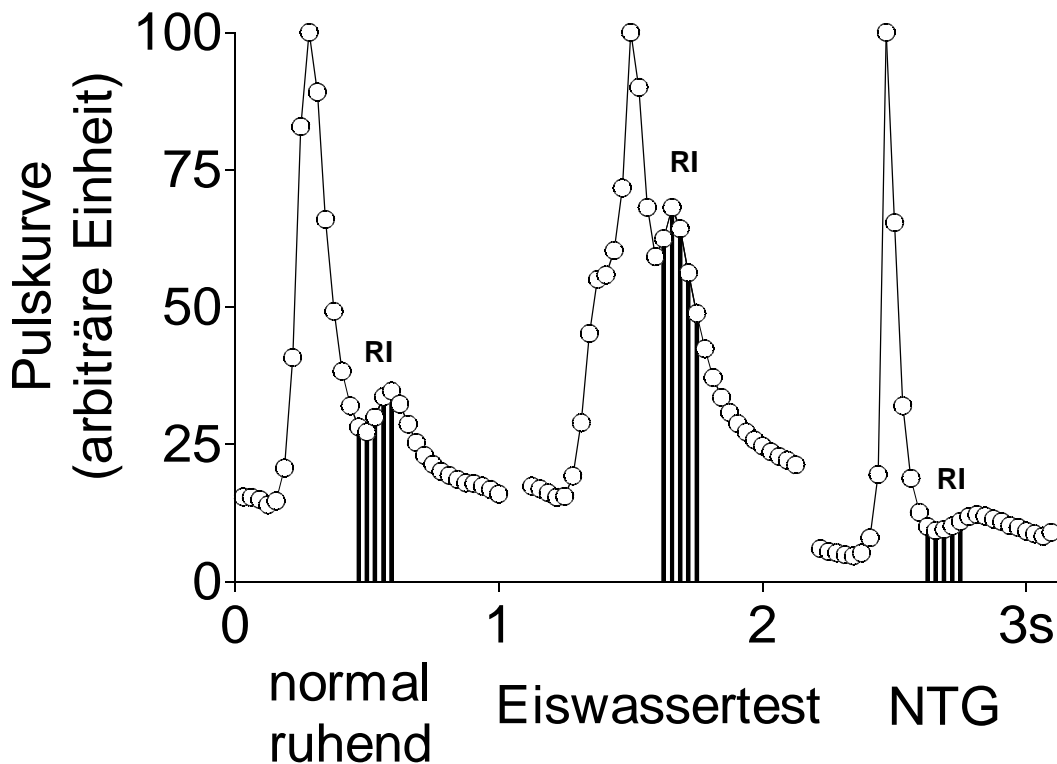


Abbildung 11. Vergleich einer normalen Pulskurve, Pulskurve bei Eiswassertest und Glyceroltrinitrat (NTG) beeinflusste Pulskurve. Die durchgezogenen Linien markieren die Werte, aus denen der Reflective Index gemittelt wurde. Man beachte die Größenveränderung des Reflective Index der mittleren Kurve nach dem Eiswassertest und rechten Kurve nach Glyceroltrinitratgabe im Vergleich zur normalen Ausgangskurve (**linke Kurve**).

Zur Bestimmung der Endothel-abhängigen Vasodilatationsantwort wurde bei 16 gesunden Probanden ein Staustest zur Erzeugung einer reaktiven Hyperämie durchgeführt. Eine auf 240 mmHg aufgepumpte Blutdruckmanschette wurde nach fünf Minuten gelöst und erzeugte eine reaktive Hyperämie am ipsilateralen Arm. Hierbei lagen die Ausgangswerte vor Staubeginn bei $40,7 \pm 3,7$ arbiträre Einheit. Die im Anschluß an den Stau gemessenen Werte lagen bei $35,2 \pm 3,9$ arbiträre Einheit. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied beim Vergleich der Ausgangswerte mit den nach Stau gemessenen Werten ($p < 0,01$).

Weiterhin bekamen gesunde Probanden zwei synchronisierte Geräte angelegt, so dass an beiden Armen die Pulskurven gleichzeitig aufgezeichnet werden konnten. Die am

ipsilateralen Arm nach Staulösung während der reaktiven Hyperämie erhaltene Pulscurve wurde mit der am kontralateralen Arm ermittelten Pulscurve verglichen. Die Endothelfunktion sollte mit Hilfe der Änderung des Reflective Index (ΔRI) beurteilt werden. Hierzu wird die Differenz zwischen dem höchsten ermittelten Reflective Index aus drei Episoden vor Staubeginn und dem niedrigsten Reflective Index aus drei Episoden nach Stauende berechnet. Die Ausgangswerte für den Stauarm lagen vor Staubeginn bei $36,6 \pm 5,7$ arbiträre Einheit und nach Stauende bei $28,7 \pm 5,5$ arbiträre Einheit. Es fand sich ein signifikanter Unterschied beim Vergleich der Reflective Indizes vor Stau und nach Stau ($p < 0,05$). Die Ausgangswerte für den Kontrollarm lagen vor Staubeginn bei $34,7 \pm 5,7$ arbiträre Einheit und nach Stauende bei $33,8 \pm 6,6$ arbiträre Einheit. Es fand sich kein signifikanter Unterschied beim Vergleich der Reflective Indizes vor Stau und nach Stau ($p = 0,84$). Die Änderung des Reflective Index (ΔRI) von $7,9 \pm 3,1$ arbiträre Einheit am Stauarm ist signifikant unterschiedlich von Null ($p < 0,05$). Hingegen zeigte sich am Kontrollarm keine signifikante Änderung des Reflective Index (ΔRI) ($0,8 \pm 2,8$ arbiträre Einheit; $p = 0,42$). Dies bedeutet, dass die Endothelfunktion während der flussvermittelten Vasodilatation am Stauarm als Änderung des Reflective Index (ΔRI) quantifiziert werden kann.

In der **Abbildung 12** sind die Pulscurven des Stauarms und des Kontrollarms von einem Probanden beispielhaft dargestellt. Die Pulscurve für den Stauarm verläuft steiler ansteigend und zeigt den flacheren zweiten Gipfel gegenüber der am Kontrollarm ermittelten Pulscurve.

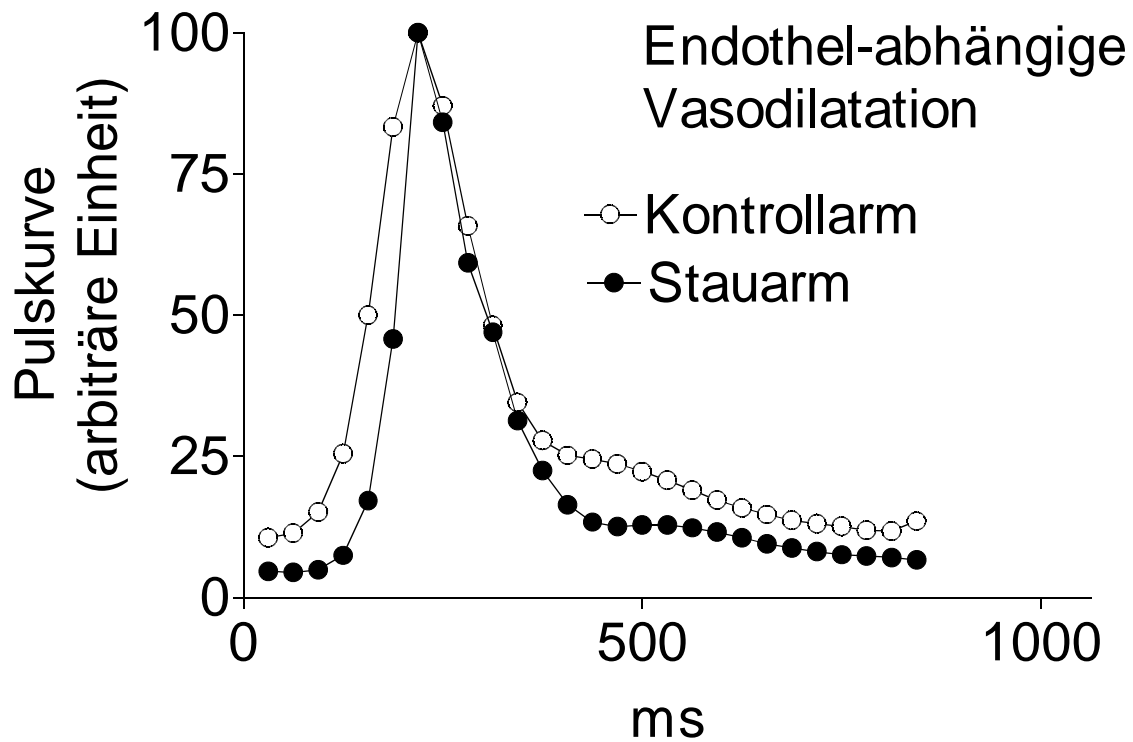


Abbildung 12. Auswirkung der Endothel-abhängigen Vasodilatation auf die Pulswelle, gewonnen durch digitale Photoplethysmographie bei einer gesunden Kontrollperson. Die Abbildung zeigt die Endothel-abhängige Vasodilatation als eine Veränderung der Pulswelle bei reaktiver Hyperämie am ipsilateralen Arm (**geschlossene Kreise**) im Vergleich zum kontralateralen Kontrollarm (**offene Kreise**).

3.5 Reproduzierbarkeit des Reflective Index bei 24 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz

Ein am Mittelfinger des Patienten lokalisierter Sensor registrierte bei jedem Herzschlag fortlaufend die Pulskurve, ohne den Patienten oder die Dialysesitzung zu beeinträchtigen. Der diastolische Anteil der Pulskurven („Schulter“) wird durch den Reflective Index charakterisiert. Die Indizes werden stets als Mittelwert aus allen Pulskurven angegeben, die innerhalb einer Episode von 2,5 Minuten (150 Sekunden) aufgezeichnet werden. Für die Reproduzierbarkeit bei der Bestimmung des Reflective Index wurden wiederholte Messungen bei den 24 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz durchgeführt. Wie in der **Abbildung 13** dargestellt, zeigte sich für die ermittelten Reflective Indizes zu zwei verschiedenen Zeitpunkten zu Beginn der Hämodialyse bei allen 24 Patienten eine gute Korrelation ($r=0,95$; $p<0,001$). Die Datenanalyse und die Auftragung der Daten nach Bland-Altman ergab ebenfalls eine gute Reproduzierbarkeit für die Bestimmung des Reflective Index aus der Pulskurve.

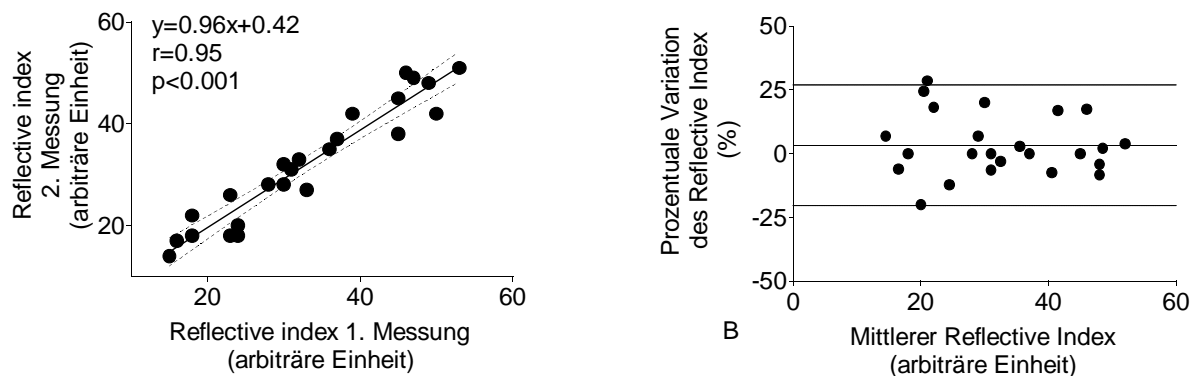


Abbildung 13. Reproduzierbarkeit des Reflective Index (RI) aus der Pulskurve bei 24 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz.

(A) Aufgetragen sind die Reflective Indizes gemessenen zu jeweils 2 verschiedenen Zeitpunkten (1. Messung und 2. Messung) vor Beginn der Hämodialyse (HD). Weiterhin dargestellt sind die Regressionsgerade, das 95% Konfidenzintervall, die Gleichung der Regressionsgeraden und die Spearman Korrelation.

(B) Datenanalyse und Darstellung nach Bland-Altman. Die Punkte stellen die Mittelwerte dar, und die gestrichelten Linien geben das 1,96fache der Standardabweichung (SD) der prozentualen Abweichungen aus 2 Messungen wieder.

3.6 Veränderung des Reflective Index während der Hämodialyse

Als Änderung des Reflective Index (ΔRI) wird die Differenz zwischen den ermittelten Reflective Indizes vor Staubeginn und nach Stauende bei Durchführung eines Stautests zur Erzeugung einer reaktiven Hyperämie bezeichnet. Dabei wird der als zweites bestimmte Reflective Index von dem ersten Reflective Index subtrahiert. Diese Differenzen geben Hinweise auf die Endothelfunktion. Eine positive Differenz steht für eine vorhandene Endothelfunktion. Eine negative Differenz für eine Verschlechterung der Endothelfunktion.

Um die Endothelfunktion an Hand der Änderung des Reflective Index (ΔRI) bewerten zu können führten wir bei den 24 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz einen Stautest zur Erzeugung einer reaktiven Hyperämie durch.

Bei den 24 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ergab sich durch digitale Photoplethysmographie zu Beginn der Hämodialyse ein mittlerer Reflective Index von $31,6 \pm 2,3$ arbiträre Einheit. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen Reflective Index zu Beginn der Hämodialyse und Alter, Größe, Gewicht, Dialysemonaten, mittleren, systolischen und diastolischen Blutdruck, Pulsfrequenz, Kreatinin oder Harnstoff.

Der jeweils vor dem Stautest ermittelte Reflective Index bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zeigte einen leichten Anstieg von $31,6 \pm 2,3$ arbiträre Einheit zu Beginn der Dialyse auf $34,9 \pm 2,1$ arbiträre Einheit am Ende der Dialyse ($n=24$; $p>0,05$).

Wie in **Tabelle 4** zu erkennen ist, findet sich vor Hämodialyse für die Änderung des Reflective Index (ΔRI) während der Endothel-abhängigen Vasodilatation ein geringerer positiver Wert. Am Ende der Dialyse ist dieser Wert größer, was auf eine verbesserte Endothel-abhängige Vasodilatation hinweist.

Tabelle 4: Reflective Index und Änderung des Reflective Index (Δ RI) vor und nach Dialyse bei 24 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Die Werte sind als Mittelwert \pm SEM angegeben.

Parameter	Vor Dialyse	Nach Dialyse
Reflective Index (arbiträre Einheit)	31,6 \pm 2	34,9 \pm 2
Änderung des Reflective Index (Δ RI) während der Endothel-abhängigen Vasodilatation (arbiträre Einheit)	0,9 \pm 1,4	2,8 \pm 1,1

Die Durchführung des Stautests zur Erzeugung einer reaktiven Hyperämie ergab folgende Reflective Indizes.

Zu Beginn der Hämodialyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Reflective Indizes im Vergleich vor und nach der flussvermittelten Endothel-abhängigen Vasodilatation (31,6 \pm 2,3 gegenüber 30,8 \pm 2,5 arbiträre Einheit; n=24; p>0,05).

Die mittlere Änderung des Reflective Index (Δ RI) während der Endothel-abhängigen Vasodilatation betrug 0,9 \pm 1,4 arbiträre Einheit (n=24).

Die durch den Stautest provozierte Endothel-abhängige Vasodilatation konnte nur bei 10 von 24 Patienten (42%) beobachtet werden, was auf eine eingeschränkte Endothelfunktion bei Urämie hinwies.

Zum Ende der Dialysesitzung zeigte sich nach Durchführung des Stautests eine signifikante Verminderung des Reflective Index von 34,9 \pm 2 auf 32,2 \pm 2,2 arbiträre Einheit; p<0,05; **Abbildung 14**), was für eine verbesserte Endothelfunktion nach Entfernung der Urämietoxine spricht. Die mittlere Änderung des Reflective Index (Δ RI) während der Endothel-abhängigen Vasodilatation betrug 2,8 \pm 1,1 arbiträre Einheit (n=24). Die Endothel-abhängige Vasodilatation konnte bei 19 von 24 Patienten (79%) beobachtet werden.

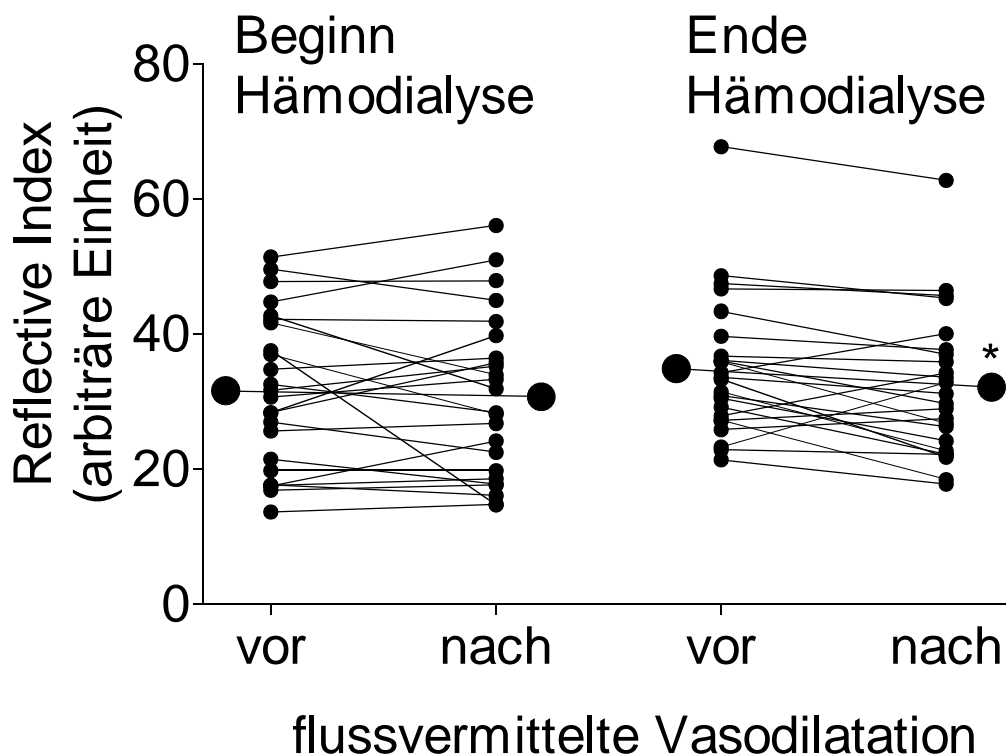


Abbildung 14. Änderung des Reflective Index (RI) bei n=24 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz gemessen während der flussvermittelten Endothel-abhängigen Vasodilatation bei Beginn und am Ende der Hämodialyse (HD). Die einzelnen Punktpaare (verbunden durch eine Linie) stellen den Reflective Index vor und nach Staulösung für jeden einzelnen Patienten dar. Die großen Punktpaare stellen die dazugehörigen Mittelwerte dar. * $p < 0,05$ für den Vergleich der flussvermittelten Vasodilatation am Beginn und am Ende der Hämodialyse.

Betrachtet man die Krankengeschichten aller 24 Patienten genauer, lässt sich eine weitere Unterteilung vornehmen. Bei 9 der 24 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ergab die Anamnese verschiedene arteriosklerotisch bedingte Erkrankungen im Sinne von Myokardinfarkt, KHK oder Koronarangioplastie oder Koronare Bypass-OP, periphere arterielle Verschlusskrankheit mit Amputation oder Angioplastie. Bei 15 Patienten erbrachte die Anamnese keinen Hinweis auf bestehende arteriosklerotisch bedingte Erkrankungen. Diese Tatsache führte zur Aufteilung in 2 Untergruppen, die eine Gruppe mit kardiovaskulären Ereignissen (n=9), die andere Gruppe ohne kardiovaskulären Ereignissen (n=15). Die Änderung des Reflective Index (Δ RI) während der Endothel-abhängigen Vasodilatation zu Beginn der Hämodialyse war im Vergleich der Patientengruppen mit und ohne kardiovaskuläres Ereignis ähnlich. Die

Änderung des Reflective Index (Δ RI) bei Patienten mit Ereignissen war $-0,9 \pm 2,3$, $n=9$; gegenüber ohne Ereignissen $1,9 \pm 1,9$, $n=15$, $p>0,05$.

Zum Ende der Dialyse war die Änderung des Reflective Index während der Endothel-abhängigen Vasodilatation bei den Patienten ohne Ereignis signifikant größer als bei den Patienten mit Ereignissen. Die Änderung des Reflective Index (Δ RI) bei Patienten mit Ereignissen war $-1,7 \pm 1,5$; $n=9$, gegenüber ohne Ereignisse $5,4 \pm 0,9$ $n=15$; $p<0,05$. Dies könnte darauf hin deuten, dass die Hämodialyse eine Verbesserung bzw. eine Wiederherstellung der zuvor durch Urämie induzierten Endotheldysfunktion bei Patienten mit noch vorhandener Endothelfunktion bewirkt. Die folgende **Abbildung 15** gibt die Änderung des Reflective Index graphisch wieder.

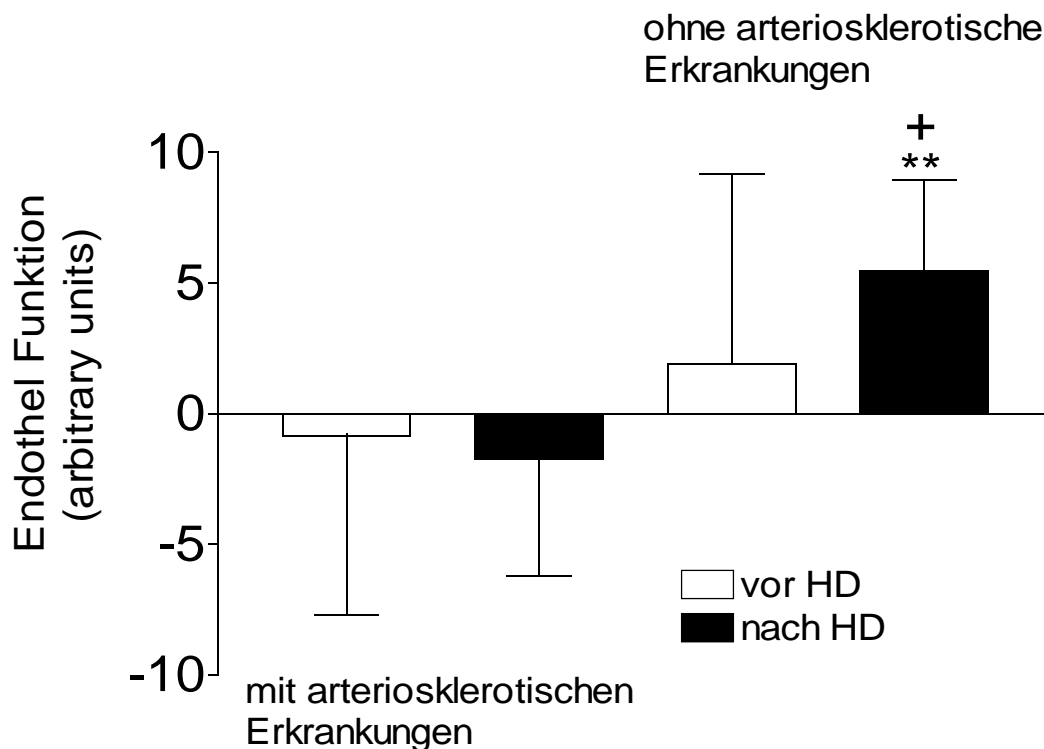


Abbildung 15. Darstellung der Änderung des Reflective Index (Δ RI) während der flussvermittelten, Endothel-abhängigen Vasodilatation als Quantifizierung der Endothel-Funktion zu Beginn (**offene Säulen**) und am Ende (**gefüllte Säulen**) der Hämodialyse (HD) bei $n=24$ Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. In den Gruppen „mit arteriosklerotischen Erkrankungen“ (mit Ereignis $n=9$) und „ohne arteriosklerotischen Erkrankungen“ (ohne Ereignis $n=15$) wurden die Änderung der Reflective Indizes verglichen. Für den Vergleich Änderung des Reflective Index (Δ RI) zu Beginn und am Ende der Hämodialyse fand sich ein signifikanter Unterschied in der Gruppe ohne Ereignis ($+p<0,05$). Beim Vergleich der Gruppen untereinander zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit $**p<0,01$.