

1. Einleitung und Fragestellung

1.1. Einleitung

Die chronische Niereninsuffizienz ist die Folge einer irreversiblen Verminderung der glomerulären, tubulären und endokrinen Funktion beider Nieren und sie kann langsam über Jahre hinweg fortschreiten. Die ersten Symptome können lange fehlen durch die hohe Kompensationsfähigkeit der Nieren. Häufige Ursachen, welche die Funktion der Nieren reduzieren, sind Diabetes mellitus, vaskuläre Nephropathien, Systemerkrankungen, Analgetikaabusus sowie glomeruläre, tubuläre, interstitielle oder zystische Nierenerkrankungen.

Im Jahre 2004 wurden 739 Patienten pro 1 Million Einwohner mit einer Nierenersatztherapie versorgt, damit sind 29 Patienten pro 1 Million Einwohner mehr gemeldet worden im Vergleich zum Vorjahr. Die Prävalenz stieg somit auf 60.992 Patienten (3,7 %). In diesem Jahr erhielten 16.027 Patienten (3,3 %) erstmalig eine Nierenersatztherapie, dies entspricht einer Neuerkrankungsrate von 194 Patienten pro 1 Million Einwohner. Im Vergleich zum Vorjahr stieg die Anzahl um 670 Patienten (4 %) an. Davon erhielten 14.953 Patienten (93,3 %) eine Hämodialysebehandlung und 856 Patienten (5,3 %) eine Peritonealdialyse.

In dem Jahr verstarben 10.975 Erwachsene plus 17 Kinder und Jugendliche. Zu den Haupttodesursachen zählten die kardiovaskulären Erkrankungen gefolgt von den Infektionen (QuaSiNiere Jahresbericht 2004/2005).

Der Verlauf der chronischen Niereninsuffizienz lässt sich in vier Stadien einteilen, die sich nach der Konzentration harnpflichtiger Substanzen im Blut richten. Zur Messung der Nierenfunktion zieht man die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) heran. Normalerweise liegt die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bei 120 ml in der Minute. Mit dem Beginn der Erkrankung werden nur noch bis zu 30 ml/min filtriert. Zur Einstufung in die einzelnen Stadien der Niereninsuffizienz ermittelt man die noch vorhandene Kreatininclearance. Als Kreatininclearance bezeichnet man die Plasmamenge, welche pro Zeiteinheit von einer bestimmten Substanz- (Kreatinin-) menge befreit wird. Im ersten Stadium, dem sogenannten kompensierten Dauerstadium, liegt eine geringgradige Einschränkung der Kreatininclearance und Konzentrationsfähigkeit der

Nieren vor, mit noch normalen Retentionswerten. Im zweiten Stadium der kompensierten Retention liegt die Kreatininclearance zwischen 20 – 70 ml/min und ohne dass sich klinische Urämiesymptome zeigen. Dem folgt als drittes Stadium die präterminale Niereninsuffizienz. Dabei sinkt die Kreatininclearance auf Werte zwischen 5 – 20 ml/min. Mit zunehmender Einschränkung der Kreatininclearance treten dann die ersten urämischen Symptome auf, wie zum Beispiel Übelkeit, Erbrechen, Abmagerung, Appetitlosigkeit, Muskelschwäche, Wadenkrämpfe, Konzentrationsstörung und Störungen des Nervensystems. Der Organismus ist nicht mehr in der Lage zu kompensieren. Sinkt die Kreatininclearance auf unter 5 ml/min und kommt es trotz der Ausschöpfung der konservativen Therapiemöglichkeiten zum Fortschreiten der urämischen Symptome wird eine Nierenersatztherapie erforderlich. Eine entsprechende medikamentöse und diätetische Therapie können das Fortschreiten der Symptomatik verlangsamen. Somit können eine schlechte Compliance des Patienten oder schon geringe metabolische Belastungen die Dekompensation beschleunigen. Die terminale Niereninsuffizienz ist das klinische Endstadium oder das so genannte Urämiestadium. Die dauerhafte Erhöhung der harnpflichtigen Substanzen bedingen im menschlichen Organismus ein Intoxikationssyndrom. Das Ziel der Dialysebehandlung ist es unter anderem die Ausscheidungsfunktion der Nieren soweit zu ersetzen, dass dauerhaft eine urämische Intoxikation vermieden werden kann. Ohne eine Nierenersatztherapie kann die Intoxikation schon nach kurzer Zeit tödlich im "Coma uraemicum" enden.

Zu den extrakorporalen Blutreinigungsverfahren zählen die Hämodialyse, Hämo-filtration, Hämodiafiltration, Hämo-perfusion, Ultrafiltration, Sequentielle Ultrafiltration und Plasmaseparation. Während die Peritonealdialyse zu den intrakorporalen Blutreinigungsverfahren gehört. Die Nierenersatztherapie der Patientengruppe in dieser Studie ist die Hämodialysebehandlung.

Im Jahre 2004 standen den niereninsuffizienten Patienten 19.361 ambulante und 2.452 stationäre Hämodialyseplätze zur Verfügung. Somit wurden auf einen Hämodialyseplatz 2,6 Patienten behandelt. Differenziert nach den Dialyseverfahren dominiert die Hämodialysebehandlung mit 87,8 % (53.531 Patienten), die Hämodiafiltration mit 7,3 % (4.430 Patienten) und die Hämo-filtration mit 0,3 % (207 Patienten). Der Anteil der Peritonealdialyse betrug 4,6 % (2.824 Patienten). In 88 %

der Fälle führte man die Peritonealdialyse als Heimdialyse durch. Der prozentuale Anteil der Peritonealdialyse ist im Vergleich zum Vorjahr konstant geblieben (QuaSiNiere Jahresbericht 2004/2005).

Die Hämodialyse ist ein extrakorporales Blutreinigungsverfahren zur Entfernung harnpflichtiger Substanzen und überschüssiger Flüssigkeit aus dem Blutkreislauf. Ziel ist es, im Körperkreislauf das homöostatische Gleichgewicht von Elektrolyt-, Säure-, Basen-, Harnstoff-, Stickstoff- und Wasserhaushalt wiederherzustellen. Die gelösten Bestandteile wandern zwischen den zwei Flüssigkeiten Blut und Dialysatflüssigkeit entlang einer semipermeablen Membran. Die treibende Kraft für den Stofftransport ist die Konzentrationsdifferenz, d.h. die Elektrolyte und die harnpflichtigen Substanzen aus dem Blut wandern zum Ort mit der niedrigeren Konzentration (Diffusion). Daran können nur die Moleküle teilnehmen, welche kleiner als die Poren der Dialysemembran sind (Permeation). Daher wird die Membran als semipermeabel bezeichnet. Die größeren Moleküle bleiben auf der Blutseite bzw. auf der Dialysatseite. Um diese Konzentrationsdifferenz auszugleichen, wandert Wasser von der Dialysatseite auf die Blutseite und umgekehrt. Neben dem Transport von gelösten Teilchen kann auch durch eine hydrostatische Druckdifferenz, als treibende Kraft, eine Wasserverschiebung eingestellt werden. Bei der Ultrafiltration und der damit gekoppelten Konvektion wird der Stofftransport zusätzlich durch die beiden Membraneigenschaften, die transmembranäre Druckdifferenz und den Siebkoeffizienten, beeinflusst. Die beiden Koeffizienten sind abhängig vom Molekulargewicht und der Membranstruktur. Wegen der Gefahr der Gerinnelbildung und der Gewährleistung der Effektivität der Dialyse sollte der Blutfluss zumindest 100 ml/min betragen. D.h. die Clearance dialysierbarer Substanzen ist insbesondere im niedermolekularen Bereich vom Blutfluss abhängig. Dabei dürfen in der Regel 350 ml/min nicht überschritten werden. Von dem Shuntgefäß ist die maximale Blutflussgeschwindigkeit abhängig. Bei der Andialyse, also den Ersten 3 Dialysen wählt man zur schonenden Entfernung harnpflichtiger Substanzen einen niedrigen Blutfluss. Bei chronischen Hämodialysepatienten muss über eine Steigerung des Blutflusses eine höhere Clearance niedermolekularer Substanzen erreicht werden.

Die chronische Niereninsuffizienz führt häufig zu Spätkomplikationen. So kommt es zu entzündlichen Gefäßveränderungen mit nachfolgender Kalzifizierung, welche eine

Hypertonie, KHK, Myokardinfarkt, ischämischen Insult oder eine Polyneuropathie zur Folge haben können. In verschiedenen Arbeiten wurde bei niereninsuffizienten Patienten eine deutlich gesteigerte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität nachgewiesen (Amann et al., 2004; Anavekar et al., 2004; Foley et al., 1998; Mallik & Gokal, 1999; Pastan & Bailey, 1998; Sarnak et al., 2003; Saw et al., 2004) sowie eine schlechtere Langzeitprognose nach stattgefundenen Myokardinfarkten (Anavekar et al., 2004; Shlipak et al., 2002; Herzog et al., 1998). Die Erhöhung von urämischen Toxinen begünstigen die Mortalität (Iseki et al., 1993; Iseki et al., 1997; Owen et al., 1993) und führen unter anderem zu Hautveränderungen und Gicht. Des Weiteren kommt es häufig durch das Fehlen der notwendigen funktionstüchtigen Nierenendokrinologie zur renalen Anämie, zum sekundären Hyperparathyreoidismus mit einem erhöhten Osteoporoserisiko. Aufgrund der verminderten Diurese reichern sich Stoffwechselendprodukte und Elektrolyte, wie z.B. Kalium und Kalzium vermehrt im Körperkreislauf an. Diese begünstigen Herzrhythmusstörungen. Hinzu kommt es zu einer vermehrten Natrium- und Wasseranreicherung. Die daraus folgende Hypervolämie bedingt im Körperkreislauf der niereninsuffizienten Patienten eine Hypertonie und Ödementstehung. Weitere Langzeitkomplikationen der chronischen Niereninsuffizienz sind die Protein- und Kalorienmangelernährung sowie eine Schwächung des Immunsystems mit dem entsprechenden erhöhten Infektionsrisiko.

Das Ziel dieser Arbeit ist die Auswertung und Analyse der Volumen-Puls-Kurvenmorphologie bei gesunden Probanden und Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, gemessen mittels der digitalen Photoplethysmographie. Einführend wird beschrieben, wie die Volumen-Puls-Kurve entsteht und welche Faktoren zu einer Veränderung der Volumen-Puls-Kurvenmorphologie führen.

Die Volumen-Puls-Kurve ist die durch den systolischen Blutausschlag des Herzens bzw. des linken Ventrikels entstehende Druck- und Volumenschwankung. Sie ist erheblich schneller als die Blutströmung, da die Impulse hier direkt von Teilchen zu Teilchen übertragen werden. Die Pulswelle wandert im arteriellen Gefäßsystem. Deren Fortleitungsgeschwindigkeit ist von der Dehnbarkeit des durchströmten Blutgefäßes abhängig. Sie erreicht bereits 0,2 s nach der Systole die Fußarterien und legt somit ca. 4 – 12 m/s (Aorta 4 – 6 m/s, A. radialis 8 – 12 m/s) zurück. Sie ist an den oberflächlich liegenden Arterien als Puls tastbar.

Unter dem Begriff der Windkesselfunktion versteht man, das Zurückhalten eines Anteils des vom linken Ventrikel ausgeworfenen systolischen Blutvolumens in die zentralen elastischen Arterien und dessen kontinuierliche Abgabe während der Diastole. Somit erhält man in Richtung Kreislaufperipherie einen kontinuierlichen arteriellen Blutfluss. Mit zunehmendem Alter und zunehmender Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Hyperlipidämie und Rauchen kommt es häufig zum Gefäßwandumbau und damit zur Einschränkung der Endothelfunktion (Gibbons et al., 1994). Daraus folgt die Abnahme der Elastizität durch Zunahme von kollagenem Gewebe und Anlagerung von Makrophagen und Thrombozyten mit fortschreitender Plaquebildung (Marchais et al., 1993). Entsprechend konnten McVeigh et al.(1999) in ihrer Untersuchung einen Verlust der Elastizität bei kleinen Gefäßen mit zunehmenden Alter belegen. Untersuchungen an niereninsuffizienten Patienten zeigten eine Verbindung zwischen dem Auftreten von Gefäßkalzifikation und einer damit erhöhten Gefäßsteifigkeit vor allem der großen Gefäße (Guerin et al., 2000).

Mit zunehmender Entfernung vom Herzen wird eine deutliche Zunahme des Druckgipfels sichtbar. Diese systolische Amplitudenerhöhung entsteht aus der Zunahme des Wellenwiderstandes in peripherer Richtung. Wir wissen, dass der Anstieg der Pulswellengeschwindigkeit in peripherer Richtung zum einen aus der Zunahme der Gefäßsteifigkeit aufgrund der geringeren Dehnbarkeit beim Übergang von den elastischen auf die muskulären Arterien und zum anderen aus der Zunahme der Wanddicke mit resultierender Abnahme des Lumens in peripherer Richtung resultiert.

Die Volumen-Puls-Kurve lässt sich mithilfe von nicht invasiven und invasiven Methoden messen.

Zu den nicht invasiven Meßmethoden zählen das Pulstasten an oberflächlichen Arterien, die arterielle Doppler-Diagnostik, Laufbandergometrie, Ultraschall-Diagnostik (Kao et al., 2003), Oszillographie, transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung, Laser-Doppler-Fluxmetrie, Doppler-Druck-Messung, transkraniale Doppler-Sonographie (Kosch et al., 2003), farb-kodierte Doppler-Sonographie und die digitale Photoplethysmographie.

Zu den invasiven Meßmethoden zählen unter anderem die konventionelle Angiographie und die intraarterielle Druckmessung.

Die innerste Schicht der Arterienwand, das Endothel als Organ übt komplexe Funktionen aus. Diese sezerniert verschiedene Substanzen, welche lokal und systemisch wirken. So führt z.B. die Sekretion von Stickstoffmonoxid (NO) zur Vasodilatation und die Sekretion von Endothelin zur Vasokonstriktion. Ebenso werden Wachstumsfaktoren und chemotaktische Faktoren freigesetzt, welche dann eine strukturelle Veränderungen an der Gefäßwand induzieren. Verschiedene Risikofaktoren, wie oxidativer Stress, Hyperhomocysteinämie, Hypertonus, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Hyperlipidämie und das Rauchen beeinflussen die Funktion von Gefäßendothelzellen (Gibbons et al., 1994). Die natürliche Balance zwischen der Stickstoffmonoxid-vermittelten Vasodilatation und der Endothelin-vermittelten Vasokonstriktion wurde zugunsten des Endothelins verschoben, welches eine zehn- bis hundertfach stärker ausgeprägte vasokonstriktorische Kraft besitzt. Andererseits begünstigen die geschädigten Endothelzellen die Anlagerung von Thrombozyten und zirkulierenden Monozyten, welche sich später in Makrophagen umwandeln. Dieser Prozeß schreitet fort und es bilden sich unterhalb der noch intakten Gefäßendothelzellen die sogenannten Fettstreifen, die Vorstufe der atherogenen Plaquebildung. Somit wird die Eigenschaft der Gefäße sich bei Bedarf zu erweitern deutlich eingeschränkt. So konnte in Untersuchungen mit nierengesunden Probanden gezeigt werden, das mit dem Auftreten von Mikroinflammationen in der Gefäßendothelschicht die Endotheldysfunktion zunimmt (Bhagat et al., 1997; Stenvinkel, 2001). Unter anderem wurde nachgewiesen, das bei bestehender chronischer Niereninsuffizienz mit Erhöhung von oxidativem Stress (Vermehrung von Sauerstoffradikalen), der Anreicherung von Urämietoxinen, Elektrolyten, Hypervolämie, Anämie und Eisenmangel die Entzündungsreaktion mit Zunahme der Gefäßsteifigkeit begünstigt wird (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; Locatelli et al., 2004; Parfrey, 2000; Stenvinkel et al., 2002; Tepel et al., 2000; Tepel, 2003; Yeun et al., 2000; Zoccali et al., 2001). Somit besteht bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz eine Störung der endothelabhängigen Vasodilatation (Annuk et al., 2001; Miyazaki et al., 2000; van Guldener et al., 1998). Eine etablierte Methode zur Messung der endothelabhängigen Vasodilatation ist der reaktive Hyperämietest. Dabei wird eine Manschette oberhalb der Ellenbeuge am Oberarm platziert und schnell auf 240 mmHg aufgepumpt. Dies führt zu einer

vorübergehenden Ischämie mit der Folge einer konsequenten Erweiterung der flussabwärts gelegenen Widerstandsgefäße über Autoregulationsmechanismen. Nach fünf Minuten wird die suprasystolische Stauung am Oberarm gelöst. Daraufhin kommt es zu einem kurzzeitig vermehrten Blutfluss (= reaktive Hyperämie). Weiterhin ist heute bekannt, dass selbst bei schon vorhandener Endotheldysfunktion der Gefäßwand eine endothelunabhängige Vasodilatation durch die externe Gabe von Glyceroltrinitrat herbei geführt werden kann.

1.2. Fragestellung

Es wurden verschiedene Möglichkeiten der Analyse von Pulswellen beschrieben. In der von uns durchgeführten Arbeit wurde die Volumen-Puls-Kurve mittels digitaler Photoplethysmographie gewonnen, mit einem neuen Auswerte-Algorithmus analysiert und mittels eines a/d-Index beschrieben. Es ergaben sich die folgenden Fragestellungen:

1. Was beschreibt der a/d-Index, der durch die Analyse der Volumen-Puls-Kurve gewonnen wurde ?
2. Wie verändert sich der a/d-Index bei der Vasodilatation oder Vaso-
konstriktion ? Kann man die Gefäßreagibilität mit diesem Index abschätzen ?
3. Wie verändern sich die Volumen-Puls-Kurve und der a/d-Index unter der
Hämodialysebehandlung ?
4. Welchen Einfluss haben arteriosklerotisch bedingte Vorerkrankungen auf die
Morphologie der Volumen-Puls-Kurve und die Gefäßreagibilität ?