

## 4. Diskussion

Wir konnten in dieser Arbeit zeigen, dass sich mittels dieses nicht-invasiven Messverfahrens die Volumen-Puls-Kurve von peripher gelegenen Gefäßen darstellen lässt. Dieses nicht-invasive Messverfahren wurde von unserer Patientengruppe mit terminaler Niereninsuffizienz über die Hämodialysebehandlung sowie während der Nachtruhe gut toleriert (Millasseau et al., 2003). Aufgrund der einfachen Anwendung, der weniger personalintensiven Betreuung, der Tolerierung durch den Patienten und der kontinuierlichen Aufzeichnungsmöglichkeit wären neue Einsatzgebiete, wie zum Beispiel die Diagnostik bei arterieller Hypertonie (plethymographische Messungen auch nachts möglich) und bei Arteriosklerose zu diskutieren (Takazawa et al., 1998).

In der Gruppe der gesunden Probanden wurden die Eigenschaften der Volumen-Puls-Kurve und ihrer Indices während einer endothelunabhängigen Vasodilatation nach sublingualer Glyceroltrinitratgabe, eines standardisierten Eiswassertestes sowie während einer endothelabhängigen Vasodilatation im Rahmen einer reaktiven Hyperämie nach kurzzeitigem suprasystolischem Stau am Oberarm, untersucht. Eine Vasodilatation wurde durch einen signifikanten Anstieg des a/d-Indexes gekennzeichnet. So kommt es zum Beispiel in der Phase einer reaktiven Hyperämie mit endothelabhängiger Vasodilatation zu einem Anstieg des a/d-Index. Andererseits wird eine Vasokonstriktion durch einen signifikanten Abfall des a/d-Index dargestellt. In der Arbeitsgruppe von Scholze et al. (2004) untersuchte man unter anderem die Veränderung des a/d-Indexes in einer gesunden Kontrollgruppe. Dabei gelangte man zum Erkenntnis, dass eine Vasodilatation mit einem signifikanten Anstieg des a/d-Index gekennzeichnet ist.

In der vorliegenden Arbeit übertrugen wir die grundlegenden Eigenschaften der Volumen-Puls-Kurve zusammen mit unseren erzielten Erkenntnissen aus der gesunden Probandengruppe auf die Ergebnisse in der niereninsuffizienten Patientengruppe.

Für die Untersuchungen wurden Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz gewählt. Im Verlauf der Hämodialysebehandlung reduzierten sich signifikant die

harnpflichtigen Substanzen wie Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Kalium und Phosphat im Serum.

In anderen Arbeiten wurde erkannt, dass es während der Hämodialysebehandlung zu Volumen-, Elektrolyt und ph- Verschiebungen kommt und daraus oft Komplikationen, wie z.B. Blutdruckabfall mit Herzfrequenzanstieg, resultieren (Daugirdas; 2001, Donauer, 2004; Noris et al., 1998). Eine entscheidene Rolle spielen dabei die peripheren Widerstandsgefäße. (Cavalcanti et al., 2004).

In der vorliegenden Arbeit kam es bei den 60 niereninsuffizienten Patienten über die Hämodialysebehandlung zu einem signifikanten Anstieg des systolischen und mittleren Blutdrucks sowie des Pulses. In den Untersuchungen zeigte sich ein Abfall des a/d-Index von  $100 \pm 0 \%$  auf  $92 \pm 19 \%$  ( $n=60$ ,  $p<0,01$ ). Ein signifikanter Abfall des a/d-Index stellt eine Vasokonstriktion dar. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass der Körperkreislauf bei einem Großteil der niereninsuffizienten Patientengruppe versuchte, den stattgefundenen Volumenentzug zu kompensieren. Weiterhin steigt während der Hämodialysebehandlung der Calciumspiegel signifikant an. In einer noch unveröffentlichten Studie unserer Arbeitsgruppe ist nachgewiesen worden, dass mit der Erhöhung des extrazellulären Calciumspiegels der Arterientonus in der niereninsuffizienten Patientengruppe zunahm (Scholze et al.).

Mehrfach ist in anderen Arbeiten beschrieben worden, dass es bei Patienten mit eingeschränkter Niereninsuffizienz und Nierenersatztherapie zu einer Schädigung der endothel-vermittelten Vasodilatation kommt (Annuk et al., 2001; Miyazaki et al., 2000; van Guldener et al., 1998). Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sind eine Erhöhung der harnpflichtigen Stoffe, oxidativer Stress, Hyperhomocysteinämie, Dyslipidämie, Hyperglykämie und Hypertonie ursächlich für eine Endotheldysfunktion. Annuk et al. (2001) untersuchten die Endothelfunktion im Zusammenhang mit der Kreatinclearance näher und konnten eine Verbindung nachweisen. Die niereninsuffizienten Patienten weisen häufiger Entzündungen auf, welche ebenfalls zu einer Endotheldysfunktion führen. Miyazaki et al., 2000; Tarng et al. 2000 zeigten in Ihrer Veröffentlichung, dass mit der Entfernung von Sauerstoffradikalen und harnpflichtigen Stoffen, die Endotheldysfunktion zum Ende der Hämodialysebehandlung nicht schlechter wird und es damit zu einer Verlangsamung der Gefäßendothelzerstörung unter der Hämodialysebehandlung kommt. Von verschiedenen Arbeitsgruppen ist bei nierensuffizienten Patienten eine

Erhöhung von oxidativen Stress nachgewiesen worden (Becker et al., 1997; Himmelfarb et al., 2003; Kalousova et al., 2003; Tepel et al., 2000; Tepel et al., 2003; Vaziri et al., 2002) zusammen mit einer erhöhten Zunahme der Morbidität und Mortalität. In Studien an nierengesunden Probanden führten antiinflammatorisch wirksame Therapieregime zu einer Verbesserung der Endothelfunktion (Bhagat & Vallance, 1997; Raza et al., 2000). Daraufhin hat man verschiedene antioxidative Therapien an niereninsuffiziente Patienten näher untersucht. So kam es unter Benutzung einer „Vitamin E coated“ Dialysemembran zu keiner Verschlechterung der Endothelfunktion. Boaz et al., (2000) verabreichten Vitamin E und die Arbeitsgruppe von Tepel et al. (2003) Acetylcystein. Damit konnten sie in den einzelnen Untersuchungsgruppe das kardiovaskuläre Risiko senken. Zur Untersuchung der Endothelfunktion bei niereninsuffizienten Patienten wurde als etablierte Methode der reaktive Hyperämietest durchgeführt. Eine am Oberarm befindliche über den systolischen Blutdruck aufgepumpte Manschette induzierte eine Ischämie am Unterarm. Die Lösung der Blutsperre führt zu einer reaktiven Hyperämie am Unterarm, verursacht durch die Erweiterung der distal gelegenen kleinen Gefäße. Ursächlich ist der wechselnde hydrostatische Druck in der Phase der reaktiven Hyperämie. Diese bewirken eine lokale NO-Freisetzung aus den intakten Endothelzellen. Die Freisetzung der vasoaktiven Substanz Stickstoffmonoxid (NO) bindet an die zytoplasmatische Guanylatcyclase und damit wird der cGMP- Spiegel erhöht. Der second messenger cGMP verhindert die intrazelluläre Calciumerhöhung durch die Hemmung des Calciumeinstromes und der Calciumfreisetzung aus den intrazellulären Calciumspeichern (Cook et al., 1991; Joannides et al., 1995; Miura et al., 2001; Olesen et al., 1988; Pohl et al., 1985). Der Calcium abhängige Kontraktionsmechanismus der glatten Gefäßmuskulatur wird somit unterbunden (Corretti et al., 2002). In einer Subgruppe zeigte sich am Start der Hämodialysebehandlung eine regelrechte reaktive Hyperämie mit signifikantem Anstieg des a/d-Index. Hingegen war am Ende der Hämodialysebehandlung kein signifikanter Anstieg des a/d-Index nachweisbar, was für eine verminderte endothelabhängige Vasodilatation am Ende der Hämodialysebehandlung spricht. Weiterhin zeigte sich im Vergleich der gesunden Probandengruppe gegenüber Langzeitdialysepatienten (>1 Monat) am Ende der Hämodialysebehandlung in der Phase der reaktiven Hyperämie ein signifikanter Anstieg des a/d-Index, was eine endothelabhängige Vasodilatation kennzeichnet .

Ritz et al (1994) und Lazarus & Owen (1994) vermuteten, dass die Hämodialysebehandlung mit ursächlich für die Schädigung der Endothelfunktion sei. Man hat in verschiedenen Arbeiten die Dialysemembranen näher untersucht und stellte fest, dass unter Benutzung von biokompatiblen Dialysemembranen während der Hämodialysebehandlung die Endothelfunktion verbessert wird. Unter Benutzung von „non coated“ Dialysemembranen kommt es zur Verschlechterung der Endothelfunktion.

Die häufigsten Risikofaktoren, welche zu einer chronisch terminalen Niereninsuffizienz führen, sind Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und Nikotinabusus. Aufgrund der chronischen Niereninsuffizienz kommt es zum Ausfall der exkretorischen und inkretorischen Nierenfunktion, dem verstärkten vaskulären Remodeling, der Gefäßhypertrophie, der zunehmenden Gefäßkalzifikation und damit zu einer verminderten Gefäßcompliance. Die Gefäßcompliance ist ein charakteristischer Marker zur Beurteilung der vorhandenen Gefäßwandelastizität. Die Elastizität der Gefäßwand korreliert mit dem mittleren Pulsdruck (Marchais et al; 1993). Blacher et al (2003) sieht eine Zunahme der Pulswellengeschwindigkeit als prognostischen Faktor für eine kardiovaskulär bedingte erhöhte Sterblichkeitsrate. In verschiedenen Studien wurde nachgewiesen, dass eine Hyperhomocysteinämie zu arteriosklerotisch bedingten Erkrankungen mit einer gesteigerten Mortalität führen. Interessanterweise war in unserer Untersuchung in der Phase der reaktiven Hyperämie der a/d-Index signifikant anstieg, also eine endothelabhängige Vasodilatation am Ende der Hämodialysebehandlung nur bei den 11 niereninsuffizienten Patienten ohne arteriosklerotisch bedingte Vorerkrankungen, mit einem Anstieg des ad-Index von ausgehend  $100 \pm 0 \%$  auf  $353 \pm 82 \%$  ( $n=11$ ;  $p<0,05$ ), nachzuweisen. Bei den 13 niereninsuffizienten Patienten mit erheblichen arteriosklerotisch bedingten Vorerkrankungen war kein signifikanter Anstieg des a/d-Index von  $100 \pm 0 \%$  auf  $218 \pm 107 \%$  ( $n=13$ ;  $p>0.05$ ) nachzuweisen.

Die verminderte Gefäßcompliance ist ursächlich für eine gesteigerte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Foley et al., 1998; Blacher et al., 1999; Collins et al., 2001). Ebenso sind die unzureichende Entfernung von Urämietoxinen, das erhöhte kardiovaskuläre Risiko und die urämiebedingte Protein- und Kalorienmangelernährung als Faktoren für die

gesteigerte Mortalität bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz beschrieben worden (Iseki et al., 1993; Iseki et al., 1997; Owen et al., 1993).

Es wurde nachgewiesen, dass die Langzeitprognose bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz schlechter ist (Anavekar et al., 2004; Herzog et al., 1998).