

3 Ergebnisse

3.1 Allgemein

Unter Dialysetherapie kam es in der Gruppe der Erstdialyse-Patienten zu einer Reduktion der Harnstoffkonzentration auf 18 ± 2 mmol/L bei einer Harnstoffreduktionsrate von $64 \pm 3\%$. Die Patienten waren im Mittel 64 ± 3 Jahre alt (Mittelwert \pm SEM) und seit 1 ± 0 Monaten dialysepflichtig. Eine ausführliche klinische und biochemische Charakterisierung der Patienten mit Erstdialyse findet sich in **Tabelle 1**. Dialysedosis, Ultrafiltration und Ultrafiltrationsgewicht betragen $0,57 \pm 0,06$, $1 \pm 0,12$ L und $1,7 \pm 0,17\%$, bei einer mittleren Dialysezeit von $2 \pm 0,1$ Stunden. Kreatinin, Kalium, Harnsäure und Phosphat sanken auf 358 ± 36 mmol/L, $4,2 \pm 0,1$ mmol/L, 388 ± 25 mmol/L und $1,0 \pm 0,06$ mmol/L am Ende der Dialyse. Kalzium und Eiweiß stiegen auf $2,35 \pm 0,04$ mmol/L und 59 ± 1 mg/L, während die Natriumkonzentration unverändert blieb (137 ± 1 mmol/L). Das Blutbild nach Dialyse zeigte keine Veränderungen. Eine graphische Darstellung der Veränderungen von Elektrolyten und Retentionsparametern findet sich in **Abbildung 7 und 8**. Mittlerer-, systolischer-, diastolischer- und Pulsdruck betragen 97 ± 3 mmHg, 135 ± 4 mmHg, 73 ± 3 mmHg und 63 ± 3 mmHg zum Start der Dialyse und 101 ± 4 mmHg, 140 ± 4 mmHg, 77 ± 3 mmHg bzw. 64 ± 3 mmHg zum Ende der Dialyse (siehe **Abbildung 9**), bei einer Pulsfrequenz von 81 ± 2 pro Minute am Start und 78 ± 2 pro Minute am Ende der Dialyse.

In der Gruppe der Dauerdialyse-Patienten kam es zu einer Reduktion der Harnstoffkonzentration auf 8 ± 1 mmol/L bei einer Harnstoffreduktionsrate von $38 \pm 1\%$. Die Patienten waren im Mittel 63 ± 1 Jahre alt (Mittelwert \pm SEM) und seit 32 ± 4 Monaten dialysepflichtig. Eine ausführliche klinische und biochemische Charakterisierung der Patienten mit Erstdialyse findet sich in **Tabelle 1**. Dialysedosis, Ultrafiltration und Ultrafiltrationsgewicht betragen $1,17 \pm 0,03$, $2 \pm 0,08$ L und $2,9 \pm 0,12\%$ bei einer mittleren Dialysezeit von $4 \pm 0,06$ Stunden. Kreatinin, Kalium, Harnsäure und Phosphat sanken auf 260 ± 12 mmol/L, $4,1 \pm 0,04$ mmol/L, 124 ± 6 mmol/L und $1 \pm 0,03$ mmol/L am Ende der Dialyse. Kalzium und Eiweiß stiegen auf $2,59 \pm 0,02$ mmol/L und 65 ± 1 mg/L, die Natriumkonzentration sowie das Blutbild blieben wie in der Gruppe der Erstdialyse-Patienten unverändert. Eine graphische Darstellung der Veränderungen von Elektrolyten und Retentionsparametern findet sich in **Abbildung 10 und 11**. Mittlerer-, systolischer-,

diastolischer- und Pulsdruck betragen $94\pm 2\text{mmHg}$, $133\pm 3\text{mmHg}$, $70\pm 1\text{mmHg}$ und $64\pm 2\text{mmHg}$ zum Start der Dialyse und $96\pm 2\text{mmHg}$, $135\pm 3\text{mmHg}$, $73\pm 2\text{mmHg}$ bzw. $63\pm 2\text{mmHg}$ zum Ende der Dialyse (siehe **Abbildung 12**), bei einer Pulsfrequenz von 78 ± 1 pro Minute am Start und 81 ± 2 pro Minute am Ende der Dialyse.

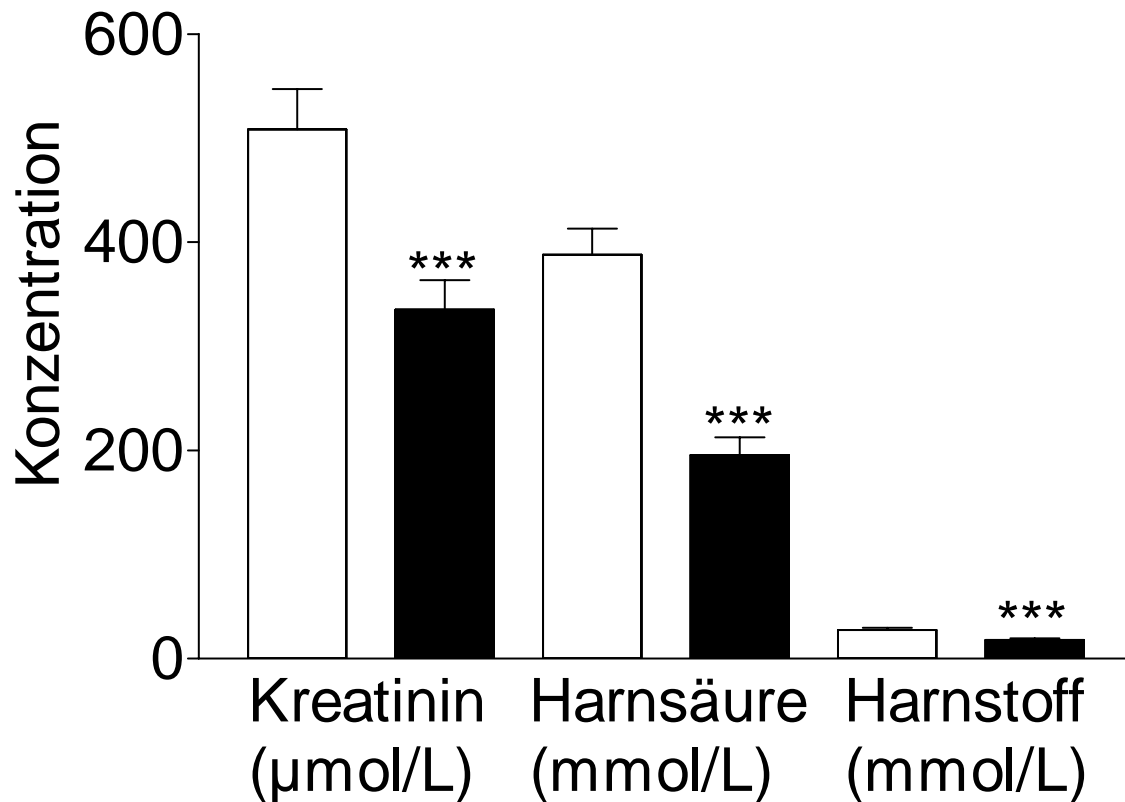


Abbildung 7. Veränderung der Retentionsparameter Kreatinin, Harnsäure und Harnstoff bei 38 Patienten mit einer Dialysedauer von < 3 Monaten und einer Dialysezeit von im Mittel $2,0\pm 0,1$ Stunden, gemessen am Start und Ende der Hämodialyse (HD). *** $p < 0,0001$ für den Vergleich Start vs. Ende HD.

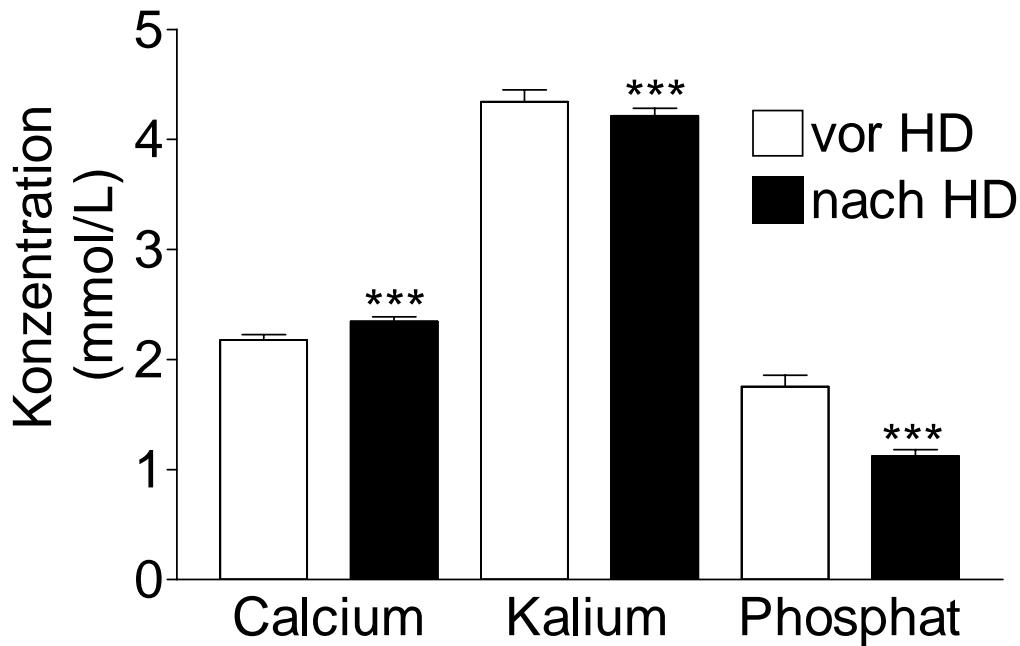


Abbildung 8. Veränderung der Elektrolyte Calcium, Kalium und Phosphat bei 38 Patienten mit einer Dialysedauer von < 3 Monaten und einer Dialysezeit von im Mittel $2,0 \pm 0,1$ Stunden, gemessen am Start und Ende der Hämodialyse (HD). *** $p < 0,0001$ für den Vergleich Start vs. Ende HD.

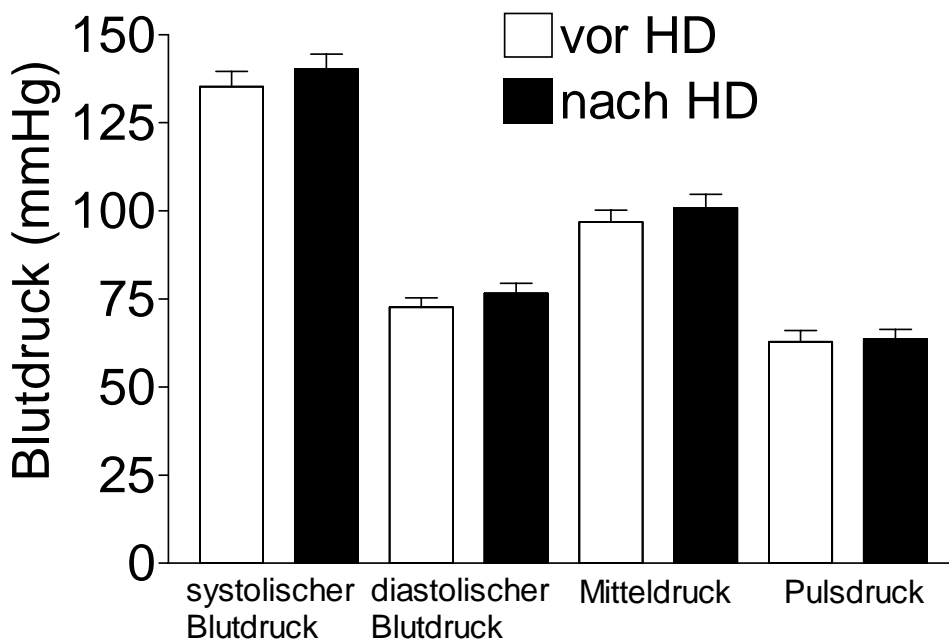


Abbildung 9. Veränderung von mittleren-, systolischen- und diastolischen Blutdruck sowie Pulsdruck bei 38 Patienten mit einer Dialysedauer von < 3 Monaten und einer Dialysezeit von im Mittel $2,0 \pm 0,1$ Stunden, gemessen am Start und Ende der Hämodialyse (HD).

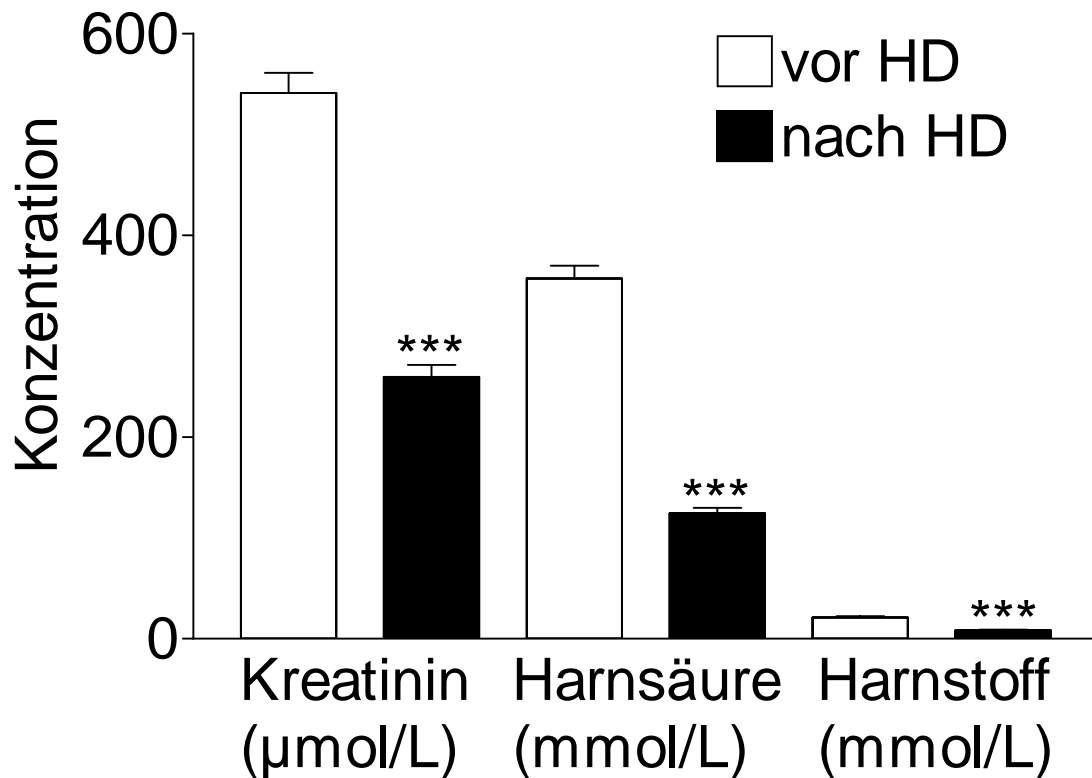


Abbildung 10. Veränderung der Retentionsparameter Kreatinin, Harnsäure und Harnstoff bei 114 Patienten mit einer Dialysedauer von > 3 Monaten und einer Dialysezeit von im Mittel $4 \pm 0,06$ Stunden, gemessen am Start und Ende der Hämodialyse (HD). *** $p < 0,0001$ für den Vergleich Start vs. Ende HD.

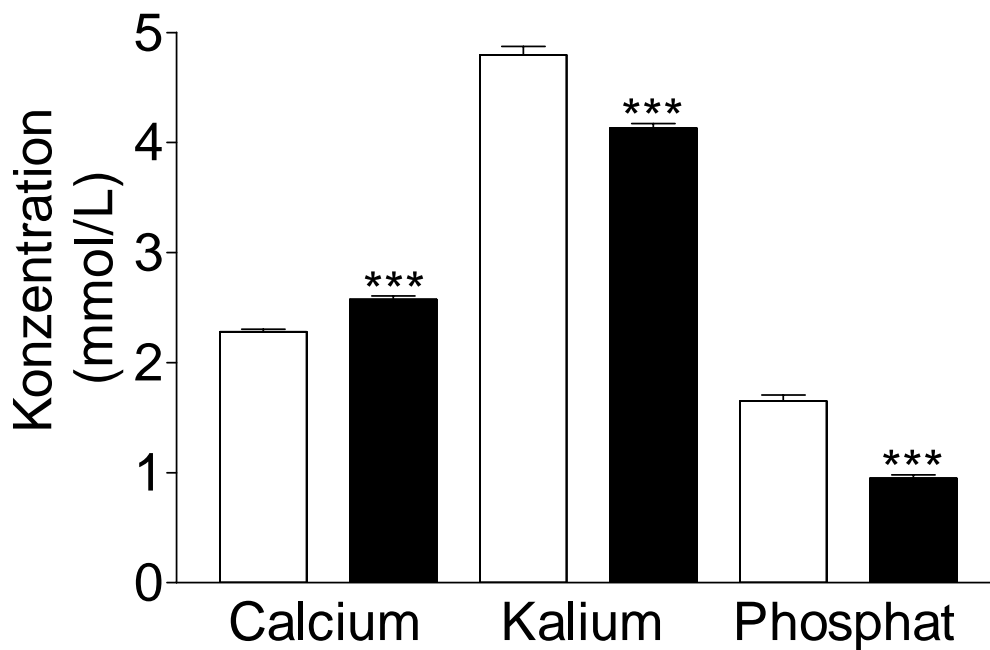


Abbildung 11. Veränderung der Elektrolyte Calcium, Kalium und Phosphat bei 114 Patienten mit einer Dialysedauer von > 3 Monaten und einer Dialysezeit von im Mittel $4 \pm 0,06$ Stunden, gemessen am Start und Ende der Hämodialyse (HD). *** $p < 0,0001$ für den Vergleich Start vs. Ende HD.

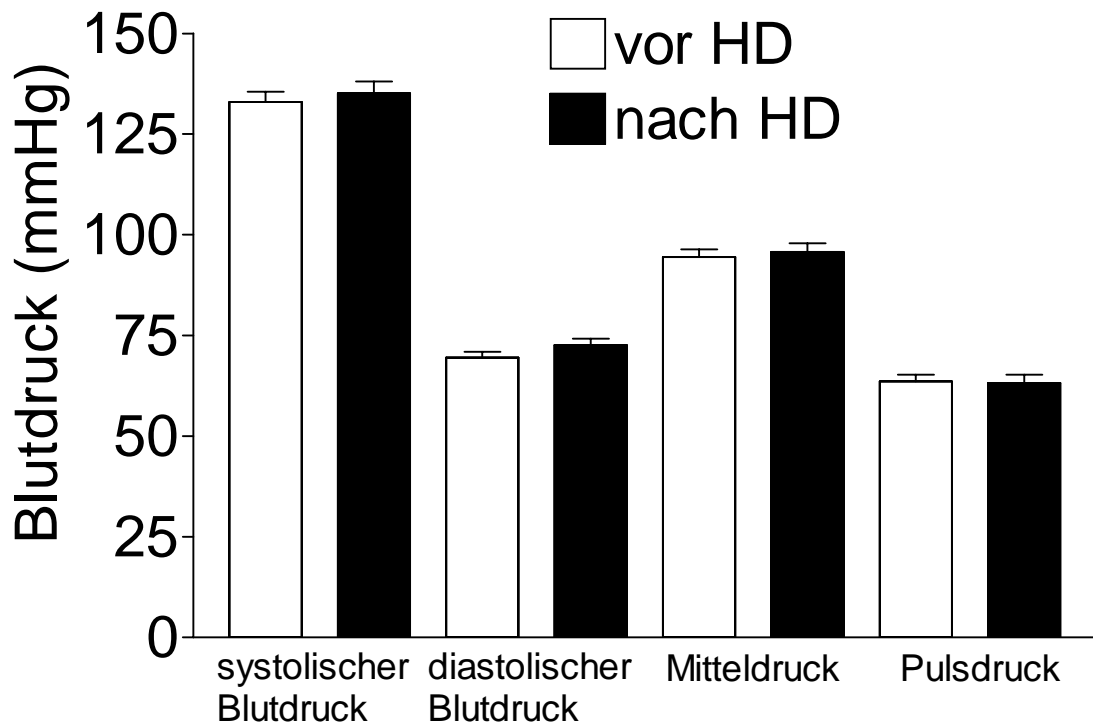


Abbildung 12. Veränderung von mittleren-, systolischen- und diastolischen Blutdruck sowie Pulsdruck bei 114 Patienten mit einer Dialysedauer von > 3 Monaten und einer Dialysezeit von im Mittel $4 \pm 0,06$ Stunden, gemessen am Start und Ende der Hämodialyse (HD).

3.2 Vascular Index

3.2.1 Der Vascular Index (RI) bei gesunden Probanden - Auswirkung der Pulsreflexion

Mittels nicht-invasiver digitaler Photoplethysmographie wurde zunächst die Pulswelle bei gesunden Kontrollpersonen kontinuierlich registriert. **Abbildung 13** zeigt den Vascular Index für alle Pulswellen ($n=519$), die über einen Zeitraum von 7,5 Minuten aufgezeichnet worden waren. Der Mittelwert des Vascular Index war $47,2 \pm 0,3\%$. Der Median des Vascular Index lag bei $47,3\%$, die 25% Perzentile bei $42,1\%$ und die 75% Perzentile bei $52,0\%$. Der Variationskoeffizient für die Bestimmung des Vascular Index lag bei $16,1\%$. Im Weiteren wurde der Vascular Index immer als Mittelwert aus allen Pulswellen, die innerhalb einer Episode von 2,5 Minuten aufgezeichnet wurden, angegeben.

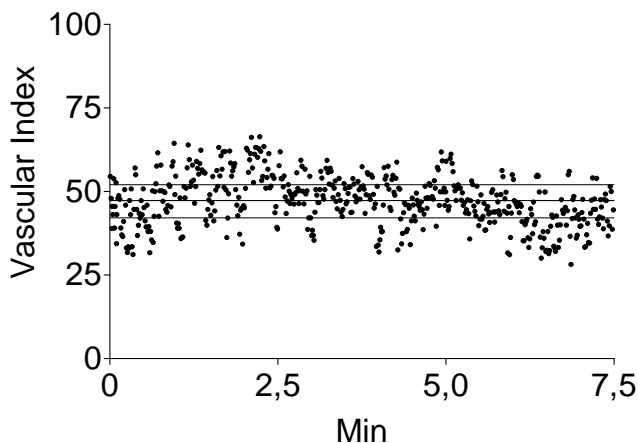


Abbildung 13. Kontinuierliches Monitoring der Pulswelle durch digitale Photoplethysmographie. Dargestellt sind die Vascular Indices für alle Pulswellen, die über einen Zeitraum von 7,5 Minuten bei einem gesunden Probanden aufgezeichnet wurden. Der Median (durchgezogene Linie), die 25% Perzentile und die 75% Perzentile (gepunktete Linien) sind angegeben.

Um den Einfluss der Pulsreflexion auf die digitale Photoplethysmographie und die Veränderungen des Vascular Index aufzuzeigen, wurden ein Cold pressure test, eine kurzzeitige arterielle Stauung am Unterschenkel, eine kurzzeitige venöse Stauung oder eine Gabe von Glyceroltrinitrat bei gesunden Kontrollpersonen durchgeführt.

Bei einem Cold pressure test wurde die kontralaterale Hand kurzzeitig in Eiswasser getaucht und die Veränderungen der Pulswelle bei systemischer Vasokonstriktion kontinuierlich aufgezeichnet. Beim Cold pressure test kam es zu einer systemischen Vasokonstriktion mit einer gesteigerten Pulsreflexion in der Peripherie. Wie in der **Abbildung 14** dargestellt, führte eine gesteigerte Pulsreflexion durch die Vasokonstriktion zu einem Anstieg der "Schulterregion" der Pulscurve und damit zu einem Anstieg des Vascular Index. Bei 4 Probanden führte der Cold pressure test zu einem signifikanten Anstieg des Vascular Index der am Finger gemessenen Pulswelle von $22,5 \pm 4,7\%$ auf $51,3 \pm 6,3\%$ ($p < 0,05$).

Durch eine Blutdruckmanschette, die am Unterschenkel angelegt wurde und auf einen Druck von 220mmHg aufgepumpt wurde, kam es zu einer gesteigerten Pulsreflexion in der Peripherie (**Abbildung 15**). Nach Anlage der Blutdruckmanschette am Unterschenkel kam es zu einem signifikanten Anstieg des Vascular Index der am Finger gemessenen Pulswelle von $43,1 \pm 1,2\%$ auf $71,9 \pm 2,6\%$ ($p < 0,01$).

Durch eine kurzzeitige venöse Stauung kam es zu einer Verminderung der Weiterleitung der Pulsreflexion aus der Peripherie. Die venöse Stauung wurde mittels einer Blutdruckmanschette (60mmHg) am Oberarm angelegt und die Veränderungen der Pulswelle kontinuierlich aufgezeichnet. Wie in der **Abbildung 16** dargestellt, führte eine Verminderung der Weiterleitung der Pulsreflexion aus der Peripherie sofort zu einer Abnahme des Vascular Index der am Finger gemessenen Pulswelle. Durch die Verminderung der Pulsreflexion kam es zu einer signifikanten Verminderung des Vascular Index von $45,9 \pm 1,1\%$ auf $24,8 \pm 0,9\%$ ($p < 0,05$). Durch die Gabe von 0,4 mg Glyceroltrinitrat sublingual kam es zu einer systemischen Vasodilatation mit einer verminderten Pulsreflexion in der Peripherie. Wie in der **Abbildung 17** dargestellt, führte eine verminderte Pulsreflexion durch die Vasodilatation zu einem Abfall des Vascular Index der am Finger gemessenen Pulswelle. Unter Glyceroltrinitrat kam es zu einer signifikanten Verminderung des Vascular Index von $37,9 \pm 4,3\%$ auf $16,3 \pm 0,9\%$ ($p < 0,01$).

Die Untersuchungen bei gesunden Kontrollpersonen zeigten, dass eine Vasokonstriktion mit einer gesteigerten Pulsreflexion durch einen Anstieg des Vascular Index und dass eine Verminderung der Pulsreflexion in der Peripherie durch eine Verminderung des Vascular Index dargestellt werden kann.

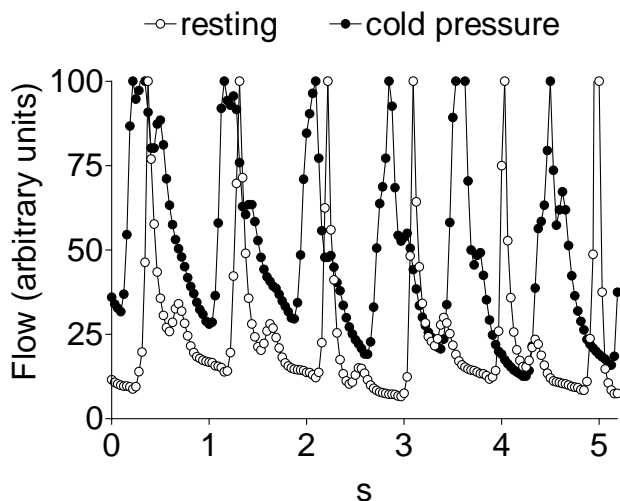


Abbildung 14. Typischer Verlauf der Pulswelle, gemessen am Finger, während eines Cold pressure tests bei einer gesunden Kontrollperson. Beim Cold pressure test kommt es zu einer systemischen Vasokonstriktion mit einer gesteigerten Pulsreflexion in der Peripherie. Die kontralaterale Hand wird kurzzeitig in Eiswasser getaucht und die Veränderungen der Pulswelle aufgezeichnet. Die Abbildung zeigt jeweils 6 Pulsschläge unter Kontrollbedingungen (offene Kreise) und während des Cold pressure tests (ausgefüllte Kreise).

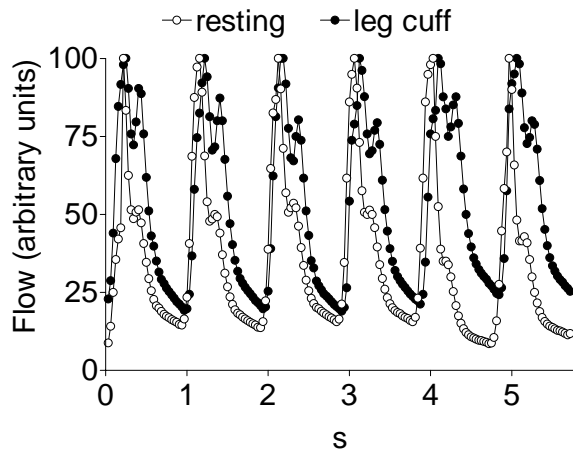


Abbildung 15. Typischer Verlauf der Pulswelle, gemessen am Finger, nach Anlage einer arteriellen Stauung am Unterschenkel bei einer gesunden Kontrollperson. Nach Anlage einer Blutdruckmanschette und Aufpumpen auf einen Druck von 220mmHg kam es zu einer gesteigerten Pulsreflexion in der Peripherie. Die Abbildung zeigt jeweils 6 Pulsschläge unter Kontrollbedingungen (offene Kreise) und während der arteriellen Stauung am Unterschenkel (leg cuff, ausgefüllte Kreise).

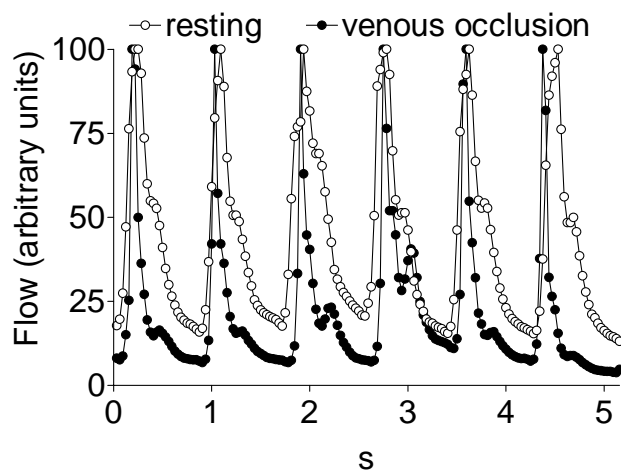


Abbildung 16. Typischer Verlauf der Pulswelle, gemessen am Finger, nach Verminderung der Pulsreflexion in der Peripherie bei einer gesunden Kontrollperson. Unmittelbar nach Anlage einer venösen Stauung mittels einer Blutdruckmanschette (60mmHg) am Oberarm kommt es zu einem Abfall des Vascular Index. Die Abbildung zeigt 6 Pulsschläge unter Kontrollbedingungen (offene Kreise) und unmittelbar nach der Verminderung der Pulsreflexion durch den venösen Stau (venous occlusion, ausgefüllte Kreise).

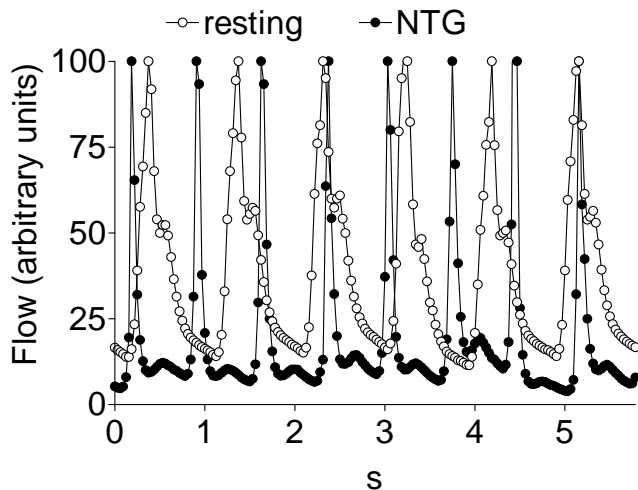


Abbildung 17. Typischer Verlauf der Pulsweite, gemessen am Finger, nach Verminderung der Pulsreflexion in der Peripherie durch die Gabe von Glyceroltrinitrat bei einer gesunden Kontrollperson. Innerhalb von 10 Minuten nach der Gabe von 0,4mg Glyceroltrinitrat sublingual kommt es zu einem Abfall des Vascular Index. Die Abbildung zeigt 6 Pulsschläge unter Kontrollbedingungen (offene Kreise) und 10 Minuten nach der Gabe von Glyceroltrinitrat (NTG, ausgefüllte Kreise).

3.2.2 Der Vascular Index (RI) während der Hämodialyse

Mittels nicht-invasiver photoplethysmographischer Messungen wurde ein kontinuierliches Monitoring der Pulsweite bei den Patienten während der Hämodialyse durchgeführt. Durch digitale Photoplethysmographie mit einem Pulsoximeter kann die Pulsweite bei jedem Herzschlag kontinuierlich aufgezeichnet werden, ohne dass der Patient oder die Dialysebehandlung beeinträchtigt werden. Die digitale Photoplethysmographie wurde mit einem Pulsoximeter durchgeführt, welches mit einem Sensor auf der Fingerkuppe des Mittelfingers der Dialysepatienten verbunden war. Die Pulswellen wurden durch den Vascular Index charakterisiert: Der Vascular Index dient zur Charakterisierung des diastolischen Anteils der Pulsweite. Die Indices wurden immer als Mittelwert aus allen Pulswellen, die innerhalb einer Episode von 150 Sekunden aufgezeichnet wurden, angegeben. Eine Ausnahme bilden Vascular Indices RI_{max} und RI_{15sec} , die Mittelwerte aller Pulswellen innerhalb einer Messperiode von 15 Sekunden darstellen.

3.2.3 Reproduzierbarkeit

Zunächst wurde die Reproduzierbarkeit der Bestimmung des Vascular Index untersucht. Wie in der **Abbildung 18** dargestellt, zeigten die Vascular Indices von 2 aufeinanderfolgenden Episoden bei 40 Messungen eine gute Korrelation (Pearson correlation $r=0,94$; $p<0,0001$). Die Auftragung der Daten nach Bland-Altman ergab ebenfalls eine gute Reproduzierbarkeit für die Bestimmung des Vascular Index aus der Pulswelle. Der Coefficient of repeatability war 22,5%. Die **Abbildung 19** zeigt die Reproduzierbarkeit der Bestimmung des Vascular Index an verschiedenen Tagen. Die Vascular Indices, die bei 20 Patienten jeweils am Start der Dialyse an zwei aufeinanderfolgenden Tagen gemessen wurden, zeigten eine gute Korrelation (Pearson correlation $r=0,45$; $p<0,05$). Der Coefficient of repeatability war 58,6%. Der Vascular Index am Start der Dialyse zeigte keine signifikante Korrelation mit dem Alter, der Hämodialysedauer, dem Körpergewicht oder dem systolischen oder diastolischen Blutdruck am Start der Dialyse.

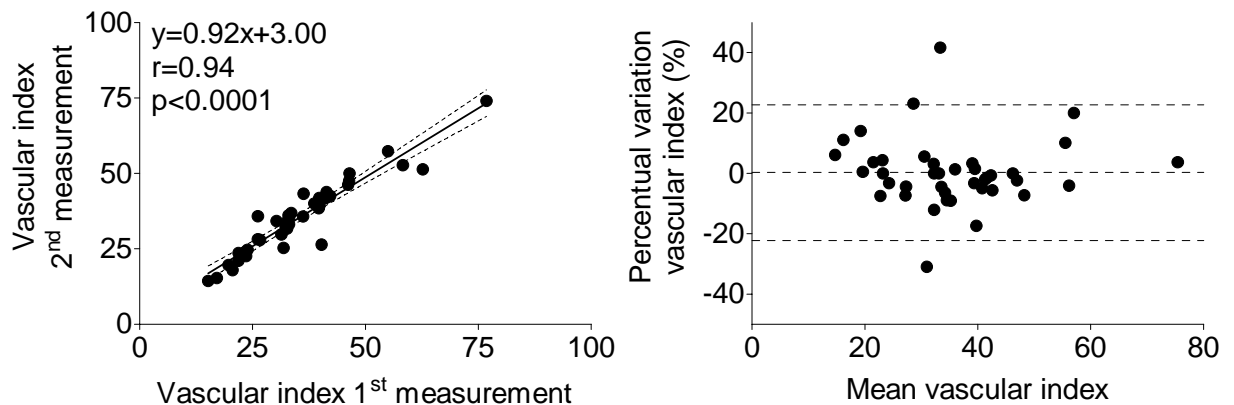


Abbildung 18. Reproduzierbarkeit der Bestimmung des Vascular Index aus der Pulswelle bei Dialyse-Patienten.

Linke Abbildung: Aufgetragen sind die Vascular Indices aus zwei aufeinanderfolgenden Episoden (1st measurement und 2nd measurement). Die Regressionsgerade, das 95% Konfidenzintervall, die Gleichung der Regressionsgeraden sowie Pearson correlation sind angegeben.

Rechte Abbildung: Auftragung der Daten nach Bland-Altman. Die gepunkteten Linien geben das 1,96fache der Standardabweichung der prozentualen Abweichungen aus 2 Messungen wieder.

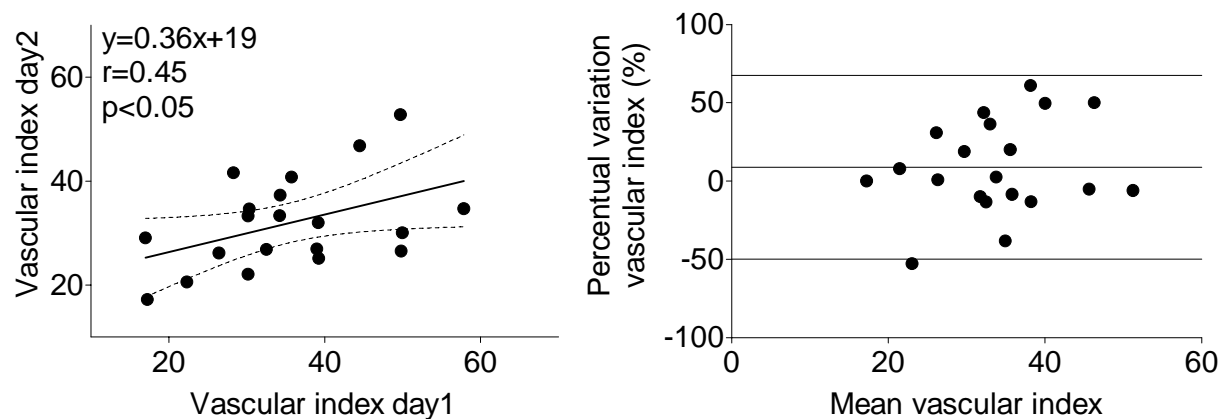


Abbildung 19. Reproduzierbarkeit der Bestimmung des Vascular Index aus der Pulswelle bei Dialysepatienten.

Linke Abbildung: Aufgetragen sind die Vascular Indices jeweils gemessen am Start der Dialyse bei zwei aufeinanderfolgenden Tagen (day1 und day2). Die Regressionsgerade, das 95% Konfidenzintervall, die Gleichung der Regressionsgeraden sowie Pearson correlation sind angegeben.

Rechte Abbildung: Auftragung der Daten nach Bland-Altman. Die gepunkteten Linien geben das 1,96fache der Standardabweichung der prozentualen Abweichungen aus 2 Messungen wieder.

3.2.4 Veränderungen des Vascular Index unter Hämodialyse

Im Verlauf der Hämodialyse kam es in der Gruppe der Erstdialyse-Patienten mit einer Dialysedauer < 3 Monaten im Mittel zu einem signifikanten Anstieg des Vascular Index von $32,4 \pm 0,3\%$ am Start der Dialyse auf $35,7 \pm 0,5\%$ am Ende der Dialyse ($n=38$; $p<0,001$), dazu wurde, um die Veränderungen der Hämodynamik während der Dialyse genauer darzustellen, die Dialysezeit bei den 38 Patienten in 3 gleich große Abschnitte von jeweils einer Stunde Dauer aufgeteilt und die Vascular Indices wurden für die einzelnen Abschnitte zusammengefasst (**Abbildung 21**). Während der durchgeführten Dialysen konnten keine klinisch signifikanten Blutdruckabfälle beobachtet werden. Die **Abbildung 20** zeigt den Verlauf des Vascular Index während einer Hämodialyse bei 38 Patienten mit einer Dialysedauer von < 3 Monaten.

In der Gruppe der Dauerdialyse-Patienten mit einer Dialysedauer von > 3 Monaten kam es im Mittel ebenfalls zu einem signifikanten Anstieg des Vascular Index von $32,9 \pm 0,2\%$ am Start der Dialyse auf $35,6 \pm 0,3\%$ am Ende der Dialyse ($n=114$; $p<0,001$). Um die

Veränderungen der Hämodynamik während der Dialyse genauer darzustellen, wurde auch hier die Dialysezeit bei den 114 Patienten in 4 gleich große Abschnitte von je einer Stunde Dauer aufgeteilt und die Vascular Indices wurden für die einzelnen Abschnitte zusammengefasst (**Abbildung 22**). Es wurden während der Gesamtzeit der Dialysen keine klinisch signifikanten Blutdruckabfälle beobachtet. Die **Abbildung 20** zeigt den Verlauf des Vascular Index während einer Hämodialyse bei 114 Patienten mit einer Dialysedauer von > 3 Monaten.

Zwischen den Gruppen Erstdialyse- und Dauerdialyse-Patienten gab es keinen signifikanten Unterschied in der Ausprägung der in den jeweiligen Gruppen zusammengefassten Vascular Indices (ANOVA, $p > 0,05$).

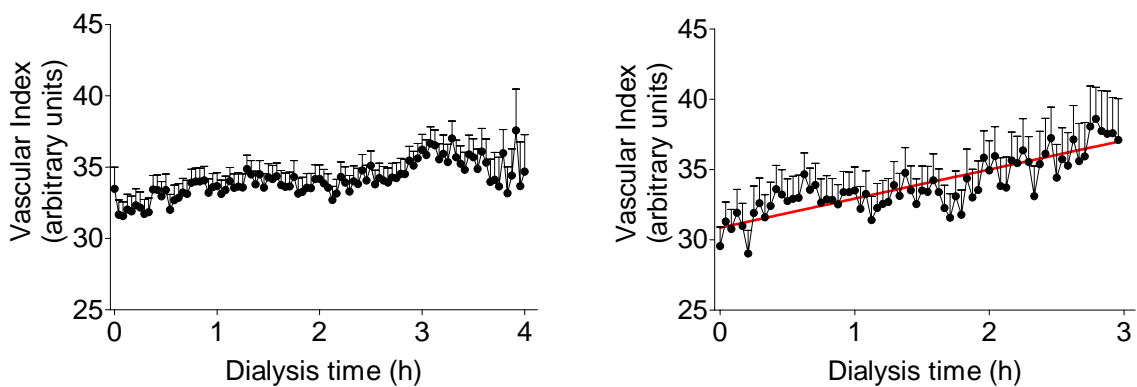


Abbildung 20. Verlauf des Vascular Index bei Patienten mit einer Dialysedauer von > 3 Monaten (**Abbildung links**) und Patienten mit einer Dialysedauer < 3 Monaten (**Abbildung rechts**) während der Hämodialyse. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM bei 114 bzw. 38 Hämodialyse-Patienten.

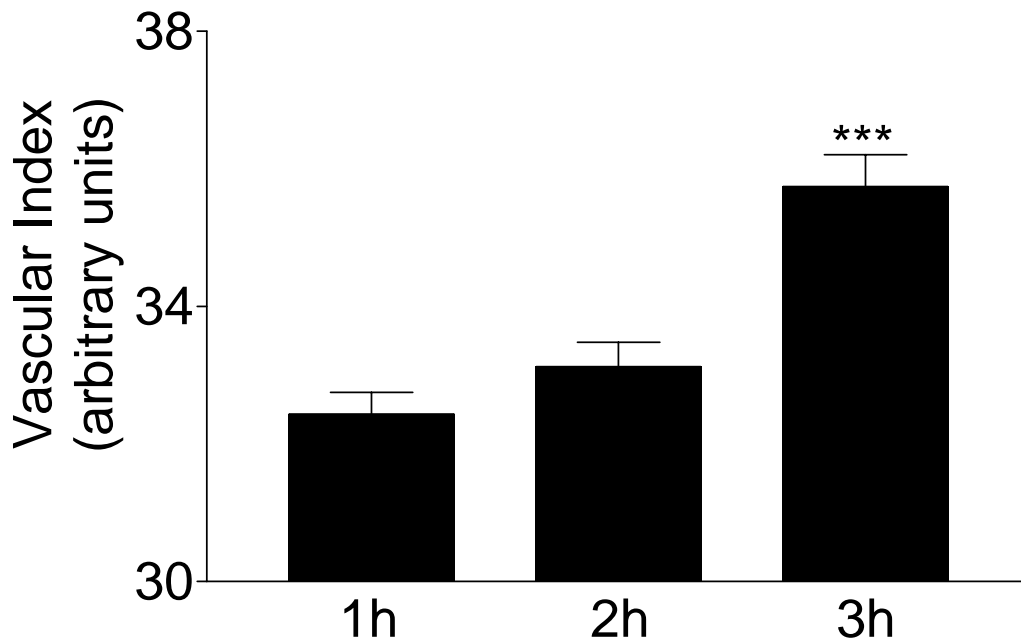


Abbildung 21. Vascular Index während der Dialyse. Die Dialysezeit wurde in 3 gleich große Abschnitte von jeweils einer Stunde Dauer aufgeteilt, und die Vascular Indices wurden für die einzelnen Abschnitte zusammengefasst. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM für n=38 Patienten mit einer Dialysedauer von < 3 Monaten. ***p<0,001 (ANOVA) für den Vergleich zwischen Abschnitt 1h und 2h mit dem letzten (3h) Abschnitt der Dialyse.

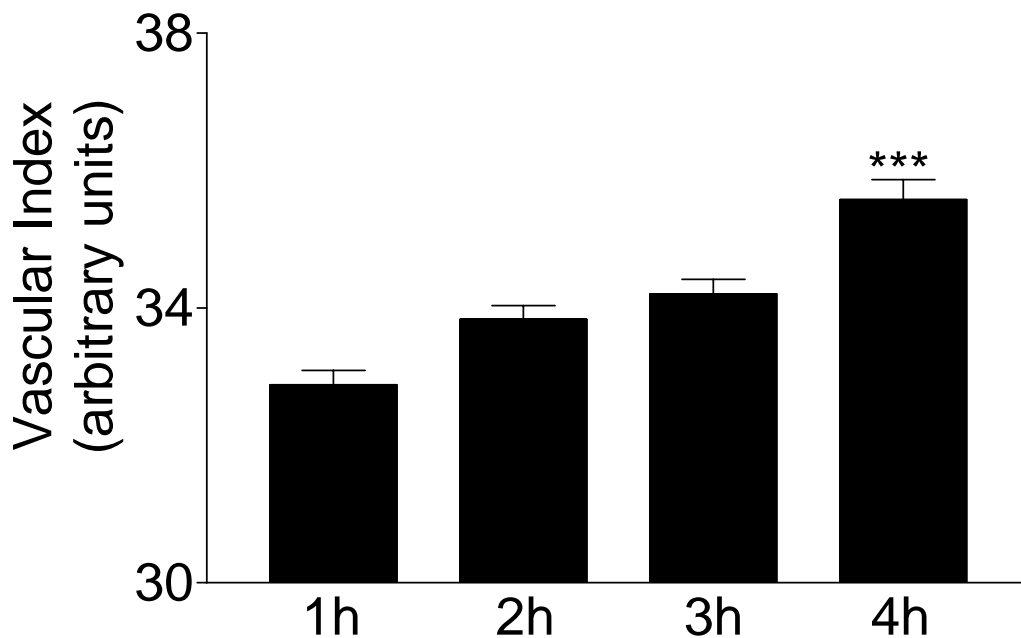


Abbildung 22. Vascular Index während der Dialyse. Die Dialysezeit wurde in 4 gleich große Abschnitte von jeweils einer Stunde Dauer aufgeteilt, und die Vascular Indices wurden für die einzelnen Abschnitte zusammengefasst. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM für n=114 Patienten mit einer Dialysedauer von > 3 Monaten. ***p<0,001 (ANOVA) für den Vergleich zwischen Abschnitt 1h, 2h, und 3h mit dem letzten (4h) Abschnitt der Dialyse.

3.2.5 Flow mediated dilation

Nach Kompression am Oberarm mit einer Blutdruckmanschette über den systolischen Blutdruckwert kam es bei den Patienten im Anschluss zur sogenannten „flow mediated dilation“. Calcium aktivierte Kaliumkanäle des Endothels reagieren dabei auf Scherkräfte am Endothel. Durch Kaliumausstrom kommt es zur Hyperpolarisation der Endothelzellen und in Folge vermehrten Einstromes von Calcium zur Aktivierung der endothelialen NO Synthase und zur NO vermittelten Vasodilatation. Bei gesunden Kontrollen fiel dabei der RI_{15sec} Wert, nach initialem Anstieg unter den Vascular Index (RI) vor Stau, ab. Die Differenz zwischen dem Vascular Index (RI) vor Stau und dem Vascular Index (RI) nach Stau gilt als Maß für die so genannte „flow mediated dilation“. Der Vascular Index (RI) bezeichnet das Mittel aller in einer Episode von 150 Sekunden vor Stau bzw. nach Stau gemessenen Pulswellen. Der RI_{max} Wert bezeichnet den maximalen RI_{15sec} Wert gemessen in der Episode nach Stau.

In der Gruppe der Erstdialyse-Patienten kam es zu keiner signifikanten Änderung des RI_{max} Wertes ($RI_{max}=60\pm4\%$ am Start der Dialyse und $59,9\pm3,3\%$ am Ende der Dialyse; $p=0,913$). Im Vergleich mit gesunden Kontrollen ($RI_{max}=62,71\pm2,49\%$) zeigten sich die Werte zum Start und Ende der Dialyse ohne signifikanten Unterschied in ihrer Ausprägung (siehe **Abbildung 23**). Der Vascular Index nach Stau lag in der Gruppe der Erstdialyse-Patienten am Start bei $30,2\pm1,5\%$ ($31,2\pm1,5\%$ vor Stau) und am Ende bei $32,5\pm1,3\%$ ($33,6\pm1,5\%$ vor Stau) und wies keinen signifikanten Unterschied zu dem entsprechenden Vascular Index (RI) vor Stau (siehe **Abbildung 24**) auf.

In der Gruppe der Dauerdialyse-Patienten kam es zu einem Anstieg des RI_{max} von $54,7\pm2\%$ zum Start der Dialyse auf $61,7\pm2,1\%$ am Ende der Dialyse ($p=0,01$). Im Vergleich mit gesunden Kontrollen lag der RI_{max} Wert in der Gruppe der Dauerdialyse-Patienten zum Start der Dialyse signifikant niedriger (RI_{max} gesunde Kontrollen: $62,71\pm2,49\%$, $p<0,05$) und unterschied sich am Ende der Dialyse nicht signifikant vom RI_{max} Wert gesunder Kontrollen (siehe **Abbildung 23**). Im Zusammenhang mit den laborchemischen Parametern zum Start und Ende der Hämodialyse ergab sich eine Korrelation (Spearman; $r=0,039$) zwischen der Abnahme der Kaliumkonzentration und der Zunahme des maximalen nach Stau gemessenen Vascular Index (RI_{max}) in der Gruppe der Dauerdialyse-Patienten (siehe **Abbildung 25**). Dabei führte die Reduktion

hyperkaliämischer/hochnormokaliämischer Werte ($4,8 \pm 0,1 \text{ mmol/L}$) zum Start der Dialyse auf normokaliämische Werte ($4,1 \pm 0,04 \text{ mmol/L}$) zu einem Anstieg des am Ende nach Stau gemessenen RI_{max} . Mittels multivariater Regressionsanalyse zeigte sich ferner, dass eine Veränderung des RI_{max} Wertes abhängig vom Alter ($p=0,011$), Ultrafiltrationsgewicht ($p=0,037$) und Natriumkonzentration ($p=0,046$) war.

Der Vascular Index nach Stau lag in der Gruppe der Dauerdialyse-Patienten am Start bei $31,4 \pm 0,9\%$ ($31,9 \pm 0,9\%$ vor Stau) und am Ende bei $33,8 \pm 0,9\%$ ($35,7 \pm 0,9\%$ vor Stau). Der Vascular Index (RI) nach Stau am Ende der Dialyse unterschied sich dabei signifikant von dem entsprechenden Vascular Index vor Stau ($p=0,003$). Auch bei den gesunden Kontrollen kam es zu einer signifikanten Abnahme des Vascular Index (RI) nach Stau ($32,19 \pm 1,7\%$ vor Stau; $28,26 \pm 1,8\%$ nach Stau). Jedoch lagen im Vergleich auch nach Stau die Vascular Indices von Dauerdialyse-Patienten am Ende der Dialyse deutlich über den Werten gesunder Kontrollen ($p=0,003$). Die multivariate Regressionsanalyse ergab für die Veränderung des Vascular Index (RI) nach Stau eine Abhängigkeit von Pulsdruck (PP; $p=0,013$) und Herzfrequenz (HR; $p=0,002$).

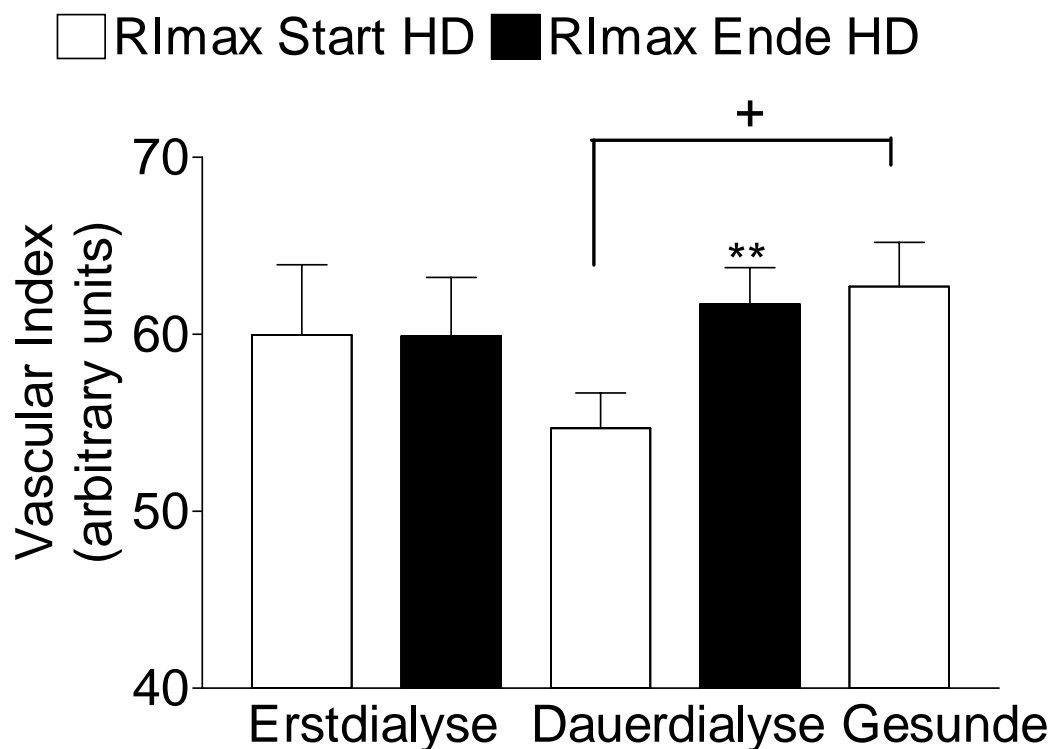


Abbildung 23. Der RI_{max} Wert gemessen am Start (offene Balken) und Ende (schwarze Balken) der Hämodialyse bei 114 Patienten mit einer Dialysedauer von > 3 Monaten (Dauerdialyse) und 38 Patienten mit einer Dialysedauer von < 3 Monaten (Erstdialyse), sowie 28 gesunden Kontrollen. $**p < 0,01$ für den Vergleich Start vs. Ende HD. $+p < 0,5$ für den Vergleich Dauerdialyse Start vs. gesunde Kontrollen.

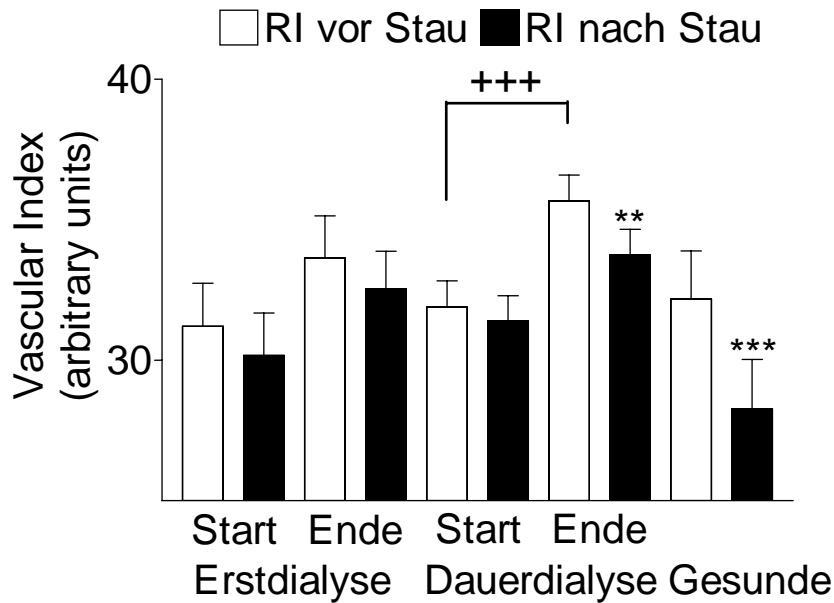


Abbildung 24. Vascular Index (RI) vor (offene Balken) und während (schwarze Balken) einer reaktiven Hyperämie, gemessen am Start und am Ende einer Hämodialyse. Die reaktive Hyperämie wurde bei 114 Patienten mit einer Dialysedauer von >3 Monaten (Dauerdialyse), bei 38 Patienten mit einer Dialysedauer < 3 Monaten (Erstdialyse) sowie bei 28 gesunden Kontrollpersonen (Gesunde) ausgelöst durch Lösen einer Blutdruckmanschette am Oberarm, die für 5 Minuten auf einen suprasystolischen Druck aufgepumpt worden war. ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ für den Vergleich vor und während der reaktiven Hyperämie. +++ $p < 0.001$ für den Vergleich vor reaktiver Hyperämie zwischen Start und Ende der Hämodialyse.

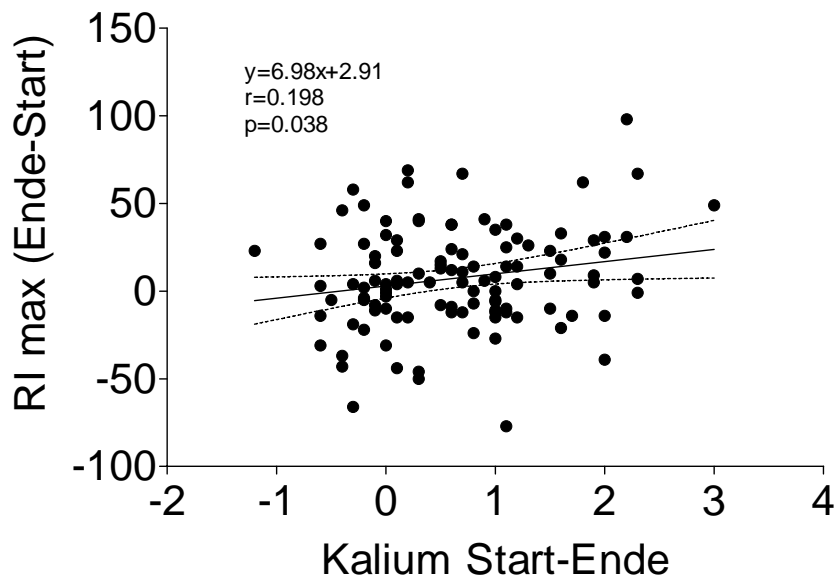


Abbildung 25. Korrelation der Veränderungen von RI_{max} Wert und Kaliumkonzentration während Dialyse. Auf der Y-Achse sind die Veränderungen des RI_{max} am Ende minus Start einer Hämodialyse bei 114 Patienten aufgetragen. Auf der X-Achse sind die Veränderungen der Kaliumkonzentration am Start minus Ende einer Hämodialyse bei 114 Patienten aufgetragen. Die Regressionsgerade mit 95% Konfidenzintervall, die Gleichung der Regressionsgeraden sowie Pearson correlation sind angegeben.

3.3 Arterial Stiffness (S1, S2)

Die Messung der Gefäß-Compliance erfolgte mit einem HDI/Pulswave research cardiovascular profiling instrument (model CR-2000) entsprechend den Empfehlungen des Herstellers (Hypertension Diagnostics). Die Pulswellen Messungen erfolgten mittels eines Applanationstonometers, das von außen auf die Arteria radialis aufgesetzt wurde. Durch einen Algorithmus unter Berücksichtigung eines 4-Element-Windkessel-Modells konnte aus der gemessenen Radialis-Pulswelle der totale periphere Widerstand (systemic vascular resistance, SVR), der Index der Elastizität der großen Gefäße (C1 in ml/mmHg \times 10) und der Index der Elastizität der kleinen Gefäße (C2 in ml/mmHg \times 100) bestimmt werden (Arnett et al., 2001; Finkelstein&Cohn, 1992; McVeigh et al., 1999; Rietzschel et al., 2001).

Diese Werte wurden aus den Mittelwerten der Pulswellen während einer Messperiode von 30 Sekunden berechnet. Die Arterial Stiffness der großen Gefäße (S1) und die Arterial Stiffness der kleinen Gefäße (S2) berechneten sich nach der Formel: $S1 = 10/C1$ und $S2 = 100/C2$.

3.3.1 Reproduzierbarkeit

Zunächst wurde die Reproduzierbarkeit der Bestimmung der Arterial Stiffness der großen (S1) und kleinen Gefäße (S2) untersucht. Der Variationskoeffizient lag für S1 bei 34,1% und für S2 bei 5,2%. Die **Abbildung 26** zeigt die Reproduzierbarkeit der Bestimmung der Arterial Stiffness Indices (S1, S2) an verschiedenen Tagen. Die Arterial Stiffness Indices (S1, S2), die bei 22 Patienten jeweils am Start der Dialyse zu zwei aufeinanderfolgenden Tagen gemessen wurden, zeigten eine gute Korrelation (Pearson correlation $r=0,93$; $p<0,001$ für S1; Pearson correlation $r=0,644$; $p<0,01$ für S2).

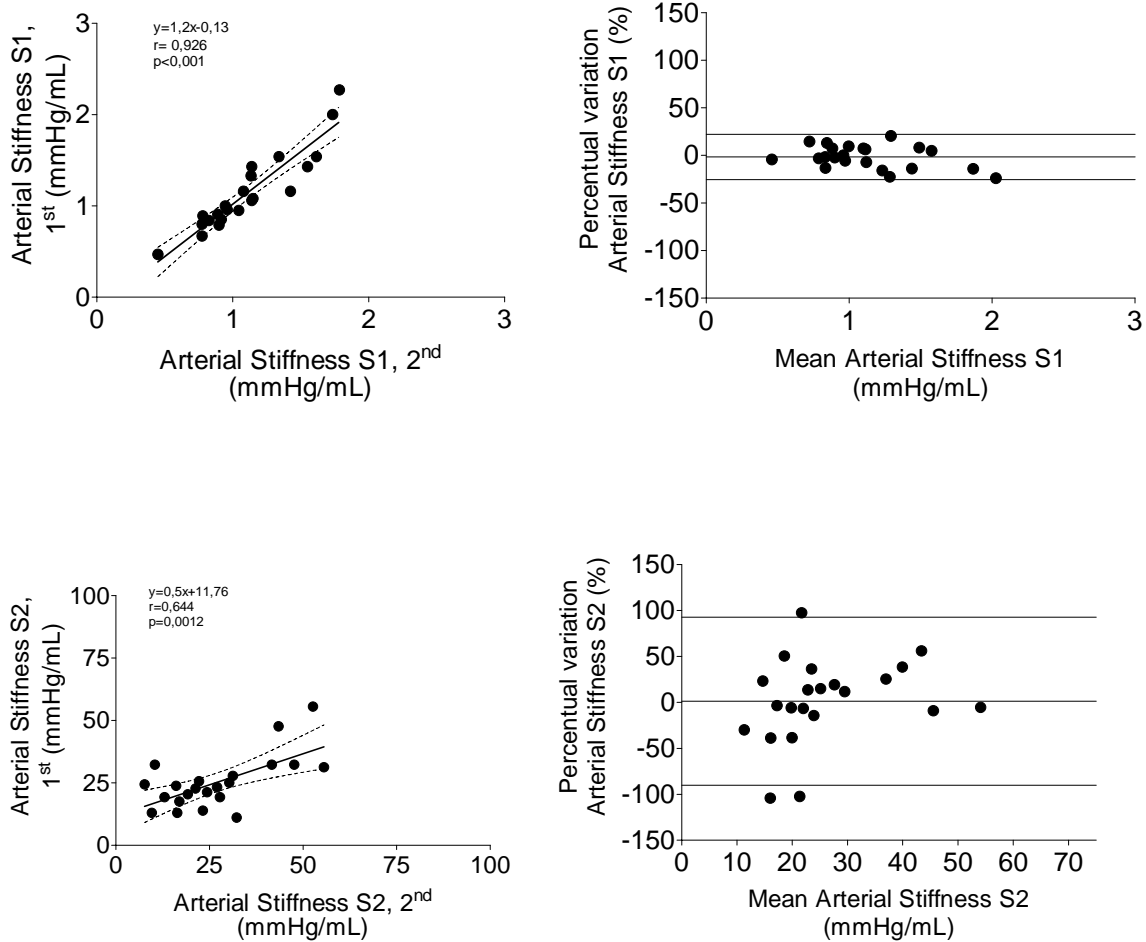


Abbildung 26. Reproduzierbarkeit der Bestimmung der Arterial Stiffness mittels Pulswellenanalyse bei 22 Dialyse-Patienten.

Links Aufgetragen sind die Arterial Stiffness S1 bzw. S2 an zwei aufeinanderfolgenden Tagen zum Start der Dialyse gemessen (1st measurement und 2nd measurement). Die Regressionsgerade, das 95% Konfidenzintervall, die Gleichung der Regressionsgeraden sowie Pearson correlation sind angegeben.

Rechts Auftragung der Daten nach Bland-Altman. Die gepunkteten Linien geben das 1,96fache der Standardabweichung der prozentualen Abweichungen aus 2 Messungen wieder.

3.3.2 Veränderungen der Arterial Stiffness Indices (S1, S2) unter Dialyse

Bei 32 Patienten mit einer Dialysedauer von < 3 Monaten (Erstdialyse) kam es zu keiner signifikanten Änderung der Arterial Stiffness der großen Gefäße (S1), gemessen am Start und Ende der Dialyse ($p=0,53$). Der S1 Wert betrug $1,3\pm 0,12$ mmHg/mL am Start der Dialyse und $1,38\pm 0,11$ mmHg/mL am Ende der Dialyse und $1,02\pm 0,09$ mmHg/mL in der

Gruppe der gesunden Kontrollen (n=28). Es ergab sich ein signifikant erhöhter S1 Wert, gemessen am Ende der Dialyse ($p=0,007$) im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Eine graphische Darstellung findet sich in **Abbildung 27**. In der Gruppe der Erstdialyse-Patienten kam es zu keinen signifikanten Anstieg der Arterial Stiffness der kleinen Gefäße (S2), gemessen am Start und Ende der Dialyse. Die Arterial Stiffness (S2) gesunder Kontrollen unterschied sich nicht signifikant von denen der Erstdialyse-Patienten, gemessen am Start und Ende der Dialyse. In **Abbildung 28** findet sich eine graphische Darstellung der Veränderungen von S2.

Auch bei 99 Patienten mit einer Dialysedauer von > 3 Monaten (Dauerdialyse) kam es zu keiner signifikanten Änderung der Arterial Stiffness der großen Gefäße (S1), gemessen am Start und Ende der Dialyse. Der S1 Wert betrug $1,27\pm 0,06$ mmHg/mL am Start und $1,33\pm 0,06$ mmHg/mL am Ende der Dialyse und $1,02\pm 0,09$ mmHg/mL in der Gruppe der gesunden Kontrollen (n=28). Es ergaben sich signifikant erhöhte S1 Werte zu Beginn ($p=0,02$) und Ende ($p=0,003$) der Dialyse im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Eine graphische Darstellung findet sich in **Abbildung 27**. Die Arterial Stiffness der kleinen Gefäße (S2) zeigte in der Gruppe der Dauerdialyse-Patienten einen signifikanten Anstieg auf Werte von $36,4\pm 2,2$ mmHg/mL ($p<0,05$), und lag am Ende der Dialyse im Vergleich zu den S2 Werten gesunder Kontrollen signifikant höher ($p<0,05$). In der multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich eine Abhängigkeit dieses Anstieges von Body mass index ($p=0,000$) und von der Veränderung des systolischen Blutdruckes ($p=0,001$) während der Dialysetherapie. In **Abbildung 28** findet sich eine graphische Darstellung der Veränderung von S2.

Die Veränderungen des S1 Wertes von Erstdialyse- sowie Dauerdialyse-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigten in der multivariaten Regressionsanalyse eine Abhängigkeit von systolischen Blutdruck ($p=0,000$), Body mass index ($p=0,000$) und Herzfrequenz ($p=0,000$). Der S2 Wert wies bei allen Dialysepatienten eine Korrelation mit der Body surface area auf (**Abbildung 29**; Spearman $r=0,4$). Ferner zeigten die Veränderungen von Arterial Stiffness der großen sowie der kleinen Gefäße sowohl für Patienten mit einer Dialysedauer > 3 Monate als auch für Patienten mit einer Dialysedauer < 3 Monaten eine Korrelation mit den Veränderungen des Pulse pressures (siehe **Abbildung 30** und **31**).

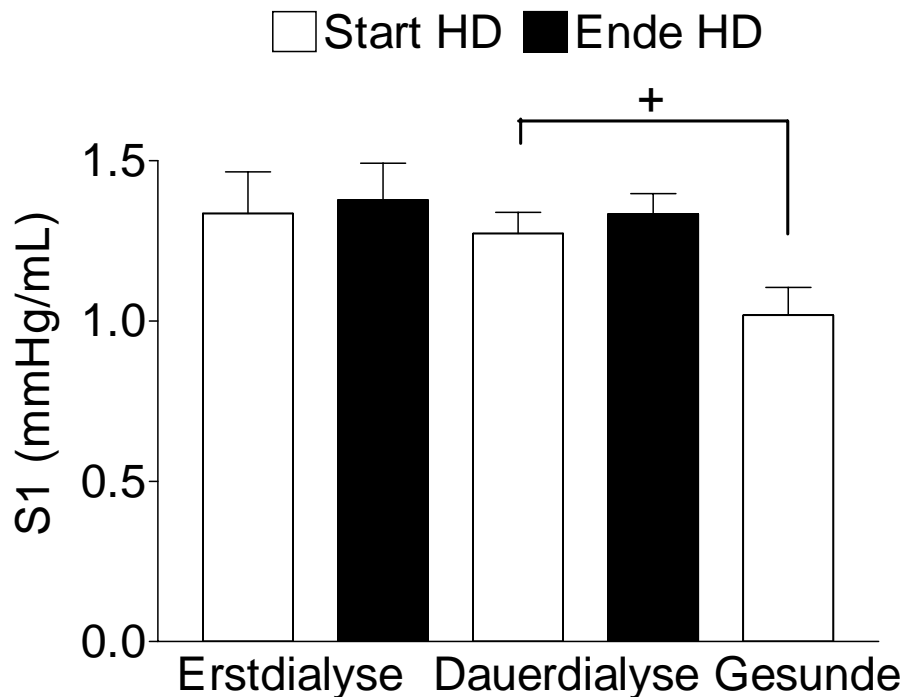


Abbildung 27. Arterial Stiffness der großen Gefäße (S1) gemessen am Start (offene Balken) und Ende (schwarze Balken) der Hämodialyse bei 99 Patienten mit einer Dialysedauer von > 3 Monaten (Dauerdialyse) und 32 Patienten mit einer Dialysedauer von < 3 Monaten (Erstdialyse), sowie 28 gesunden Kontrollen. + $p < 0,05$ für den Vergleich Dauerdialyse Start vs. gesunde Kontrollen.

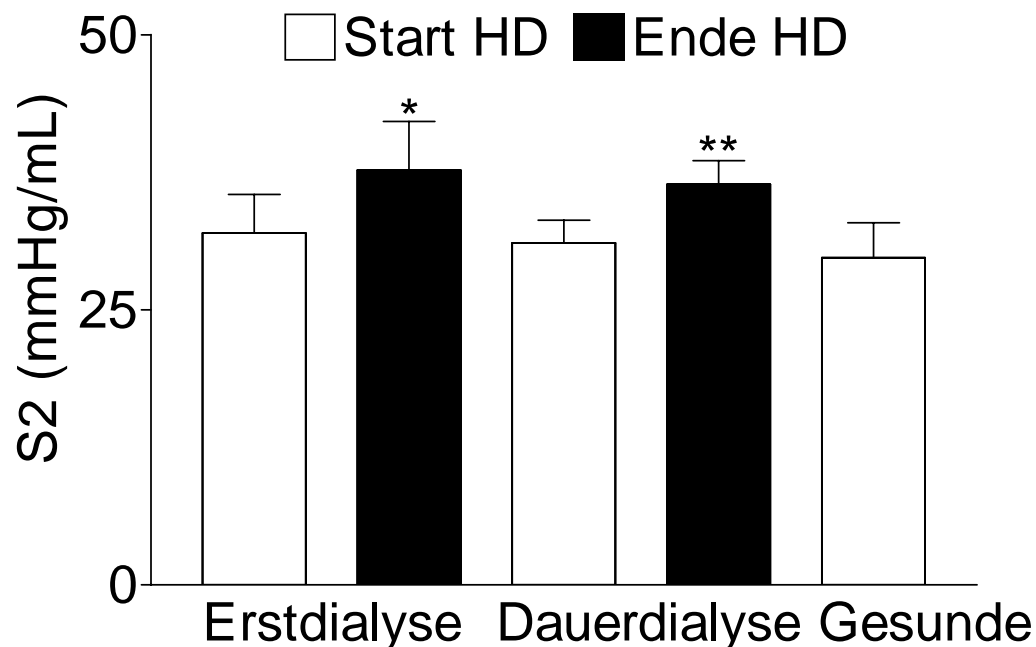


Abbildung 28. Arterial Stiffness der kleinen Gefäße gemessen am Start und Ende der Hämodialyse (HD) bei 99 Patienten mit einer Dialysedauer von > 3 Monaten (Dauerdialysen) und 32 Patienten mit einer Dialysedauer von < 3 Monaten (Erstdialysen), sowie 28 gesunden Kontrollen. * $p > 0,05$ für den Vergleich der S2 Werte von Erstdialyse Start vs. Ende der HD. ** $p < 0,05$ für den Vergleich der S2 Werte von Dauerdialyse Start vs. Ende HD.

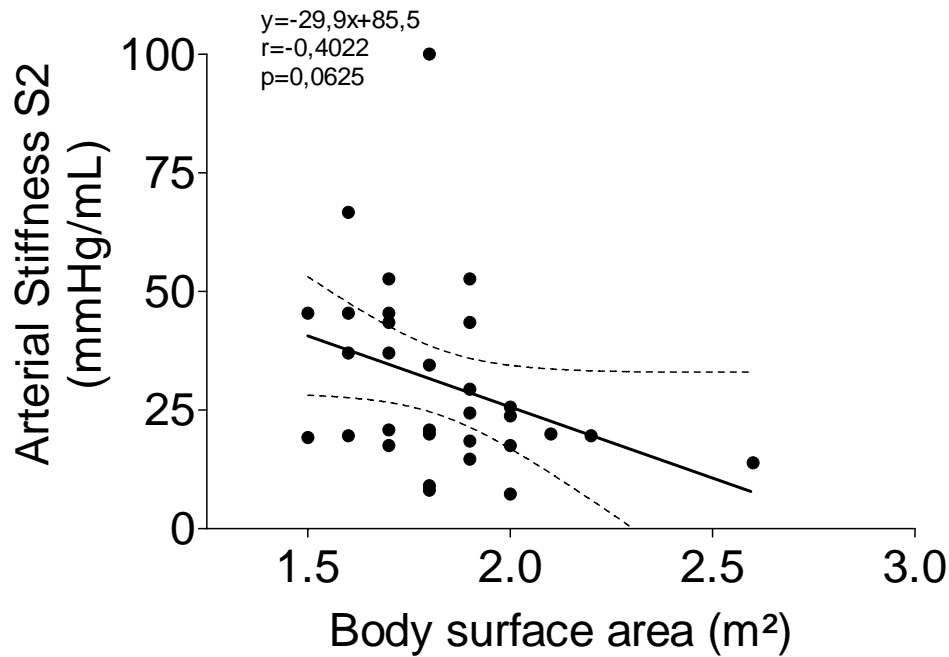


Abbildung 29. Korrelation der Veränderungen von Arterial Stiffness der kleinen Gefäße und Body surface area. Auf der X-Achse ist die Body surface area von 31 Dialysepatienten aufgetragen. Auf der Y-Achse ist die entsprechende Arterial Stiffness der kleinen Gefäße (S2) aufgetragen. Die Regressionsgerade, das 95% Konfidenzintervall, die Gleichung der Regressionsgeraden sowie Spearman correlation sind angegeben.

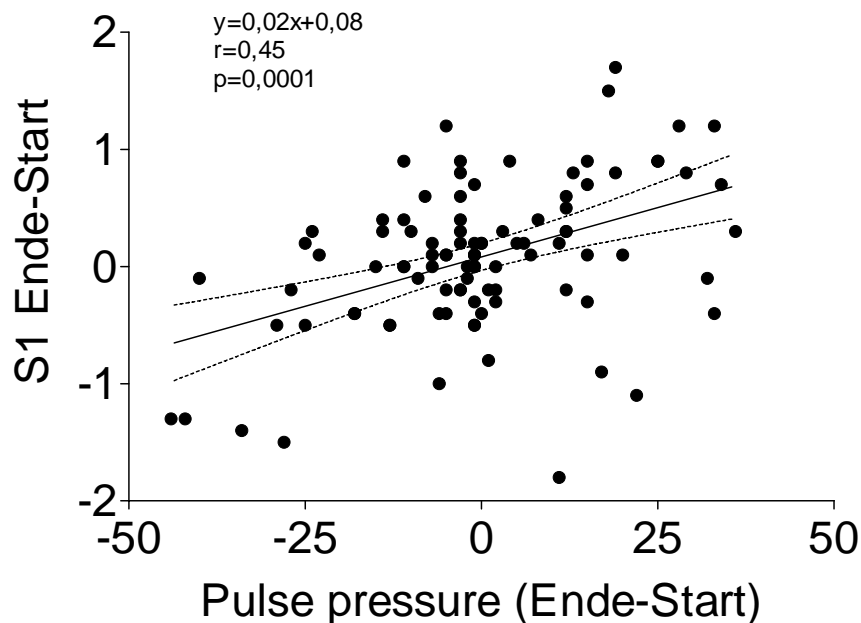


Abbildung 30. Korrelation der Veränderungen von Arterial Stiffness der großen Gefäße (S1) mit Veränderungen des Pulse pressure. Auf der X-Achse ist die Differenz des Pulse pressures zwischen den am Ende und am Start der Hämodialyse gemessenen Werten für 96 Dialysepatienten aufgetragen. Auf der Y-Achse ist die entsprechende Differenz der Arterial Stiffness der kleinen Gefäße (S1) zwischen den am Ende und am Start der Hämodialyse gemessenen Werten aufgetragen. Die Regressionsgerade, das 95% Konfidenzintervall, die Gleichung der Regressionsgeraden sowie Spearman correlation sind angegeben.

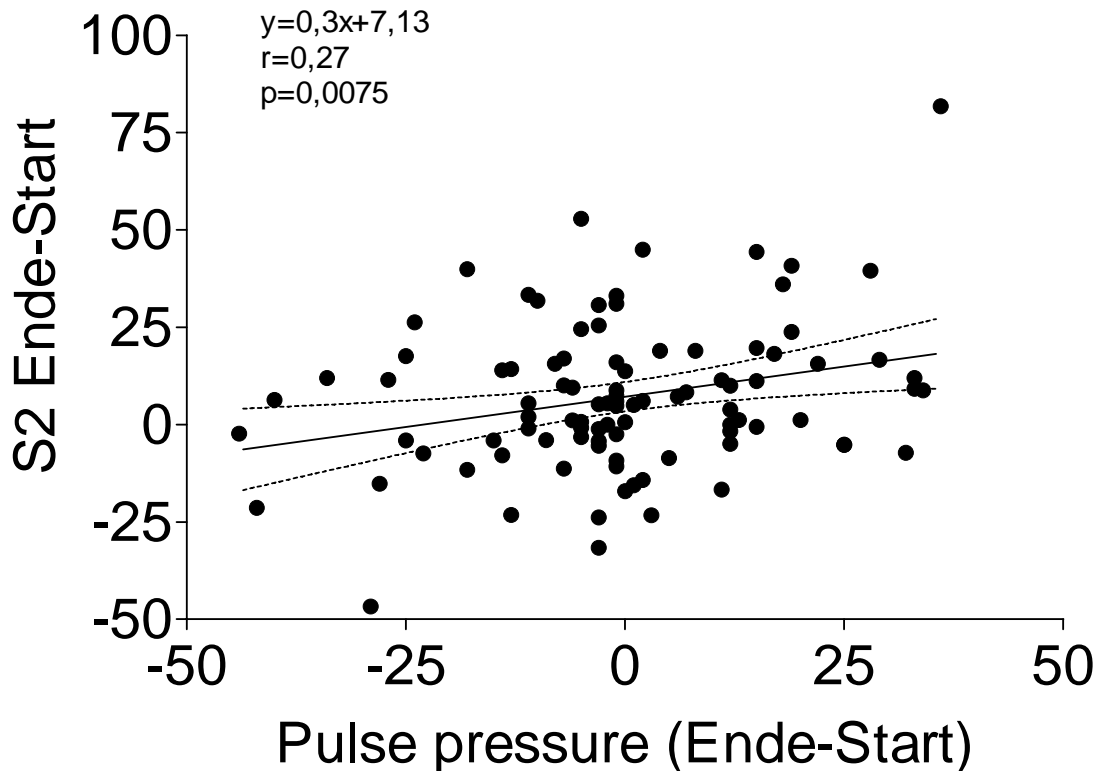


Abbildung 31. Korrelation der Veränderungen von Arterial Stiffness der kleinen Gefäße (S2) mit Veränderungen des Pulse pressure. Auf der X-Achse ist die Differenz des Pulse pressures zwischen den am Ende und am Start der Hämodialyse gemessenen Werten für 96 Dialysepatienten aufgetragen. Auf der Y-Achse ist die entsprechende Differenz der Arterial Stiffness der kleinen Gefäße (S2) zwischen den am Ende und am Start der Hämodialyse gemessenen Werten aufgetragen. Die Regressionsgerade, das 95% Konfidenzintervall, die Gleichung der Regressionsgeraden sowie Spearman correlation sind angegeben.

3.4 Augmentation Index (AIx)

Die Messung des Augmentation Index erfolgte über ein sogenanntes „hand held“ Applanationstonometer, (SphygmoCor/PWV Blood Pressure Analysis System BPAS-1/A) das von außen auf die Arteria radialis aufgesetzt wurde. Aus den arteriellen Pulswellen während einer Messperiode von 8 Sekunden berechnete das System die gemittelte arterielle Pulswellenkurve und über eine „general transfer function“ (GTF) die aortale Pulsdruckkurve. Der Augmentation Index (AIx) errechnete sich nach der Formel:

$$\text{AIx (\%)} = (P2 - P(T0)) / (P1 - P(T0)) \times 10.$$

3.4.1 Reproduzierbarkeit

Zunächst wurde die Reproduzierbarkeit der Bestimmung des Augmentation Index (AIx) untersucht. Der Variationskoeffizient lag für AIx bei 34,1%. Die **Abbildung 32** zeigt die Reproduzierbarkeit der Bestimmung des Augmentation Index (AIx) zu verschiedenen Messzeitpunkten am Start der Dialyse. Der Augmentation Index (AIx), der bei 22 Patienten jeweils am Start der Dialyse an zwei aufeinanderfolgenden Messzeitpunkten bestimmt wurde, zeigte eine mäßige Korrelation (Spearman correlation $r=0,11$; $p=0,36$).

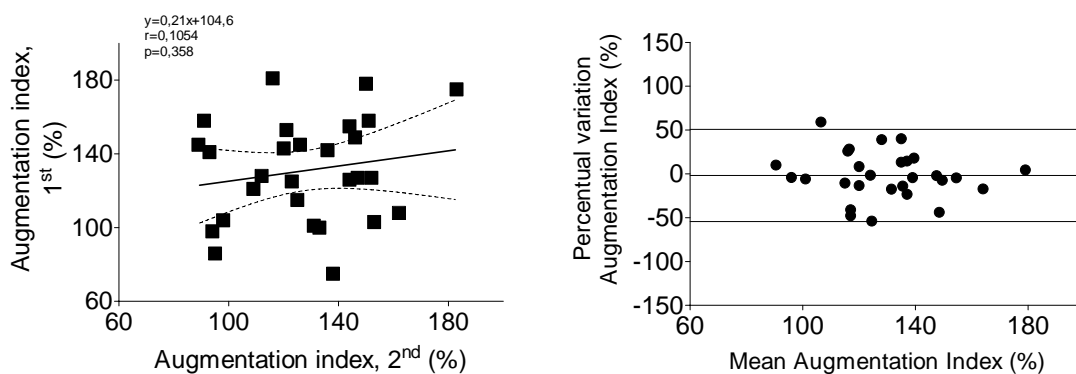


Abbildung 32. Reproduzierbarkeit der Bestimmung des Augmentation Index mittels Pulswellenanalyse bei Dialyse-Patienten.

Linke Abbildung Aufgetragen sind die Augmentation Indices (AIx) aus zwei aufeinanderfolgenden Messungen am Start der Dialyse (1st measurement und 2nd measurement). Die Regressionsgerade, das 95% Konfidenzintervall, die Gleichung der Regressionsgeraden sowie Pearson correlation sind angegeben.

Rechte Abbildung Auftragung der Daten nach Bland-Altman. Die gepunkteten Linien geben das 1,96fache der Standardabweichung der prozentualen Abweichungen aus 2 Messungen wieder.

3.4.2 Augmentation Index zum Start und Ende der Dialyse

In der Gruppe der Patienten mit Erstdialysen betrug der Augmentation Index (AIx) $127\pm 4\%$ zum Start und $125,9\pm 8\%$ zum Ende der Dialyse. Der Augmentation Index (AIx) gesunder Kontrollen betrug $137,2\pm 4\%$. Im Vergleich (ANOVA) fanden sich keine signifikanten Unterschiede ($p>0,05$) des AIx gemessen am Start und Ende der Dialyse sowie im Vergleich mit gesunden Kontrollen.

In der Gruppe der Patienten mit Dauerdialysen betrug der Augmentation Index (AIx) $133,5 \pm 8\%$ zum Start und $125,9 \pm 5\%$ zum Ende der Dialyse. Es fanden sich im Vergleich (ANOVA) keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$) des AIx gemessen am Start und Ende der Dialyse sowie im Vergleich mit gesunden Kontrollen. Auch im Vergleich mit der Gruppe der Erstdialysen fanden sich keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$) in der Ausprägung des Augmentation Index. Eine graphische Darstellung des Augmentation Index in den unterschiedlichen Dialysegruppen sowie gesunder Kontrollen findet sich in **Abbildung 33**.

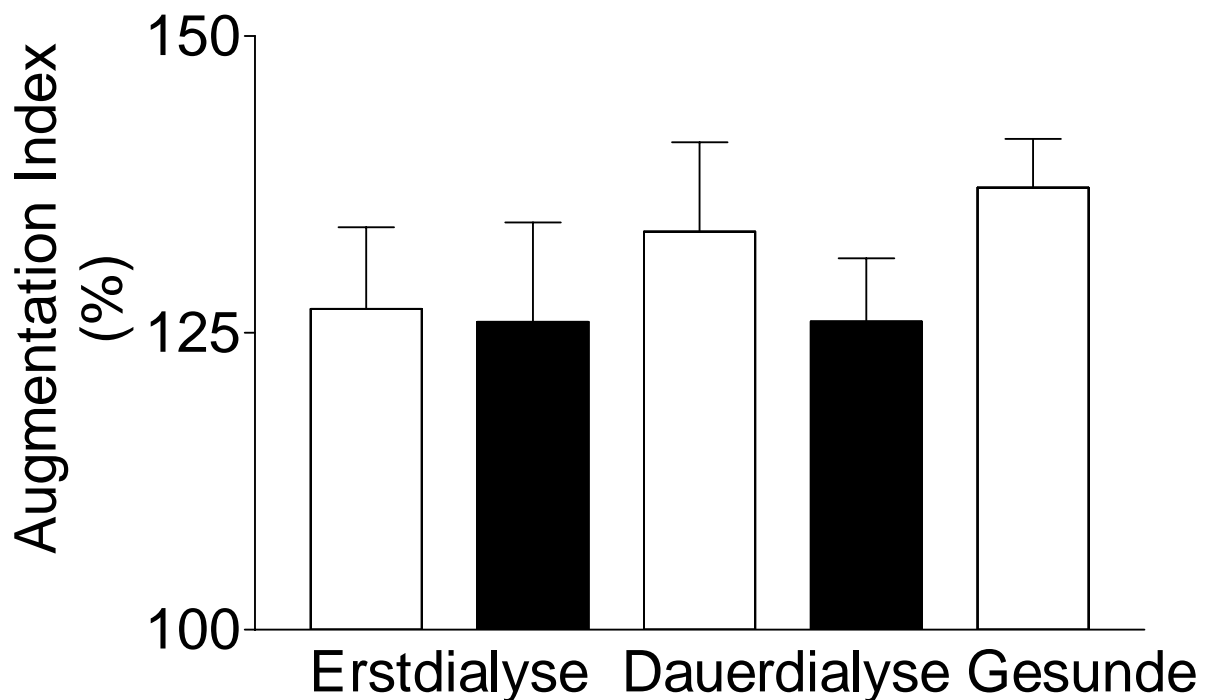


Abbildung 33. Augmentation Index gemessen am Start und Ende der Hämodialyse bei 17 Patienten mit einer Dialysedauer von > 3 Monaten (Dauerdialyse) und 11 Patienten mit einer Dialysedauer von < 3 Monaten (Erstdialyse), sowie 28 gesunden Kontrollen. Im Vergleich (ANOVA) bestehen mit $p > 0,05$ keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

Der Augmentation Index bei Dialysepatienten zeigte eine Korrelation ($r=0,43$, Spearman) mit der Arterial Stiffness der kleinen Arterien (S2). Diese ist in **Abbildung 34** graphisch dargestellt. Des weiteren bestand eine Korrelation ($r=0,44$, Spearman) des Augmentation Index (AIx) mit der Körperoberfläche (BSA; siehe **Abbildung 35**).

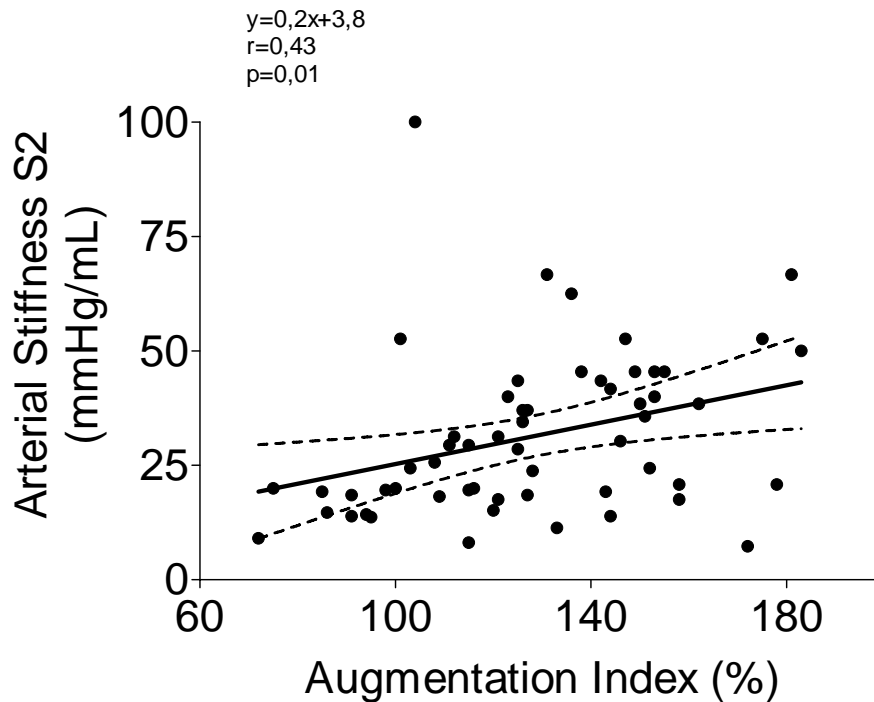


Abbildung 34. Korrelation von Augmentation Index (AIx) und Arterial Stiffness der kleinen Gefäße (S2). Auf der X-Achse ist der Augmentation Index von 57 Dialysepatienten aufgetragen. Auf der Y-Achse ist die entsprechende Arterial Stiffness der kleinen Gefäße aufgetragen. Die Regressionsgerade mit 95% Konfidenzintervall, die Gleichung der Regressionsgeraden sowie Spearman correlation sind angegeben.

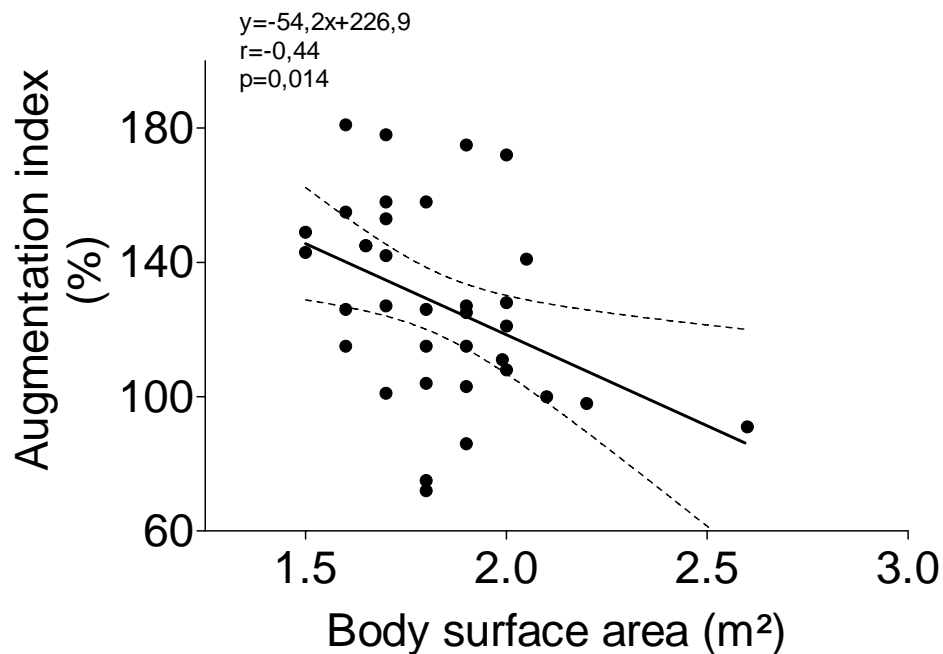


Abbildung 35. Korrelation von Augmentation Index (AIx) und Body surface area. Auf der X-Achse ist die Body surface area von 35 Dialysepatienten aufgetragen. Auf der Y-Achse ist der entsprechende Augmentation Index aufgetragen. Die Regressionsgerade mit 95% Konfidenzintervall, die Gleichung der Regressionsgeraden sowie Spearman correlation sind angegeben.