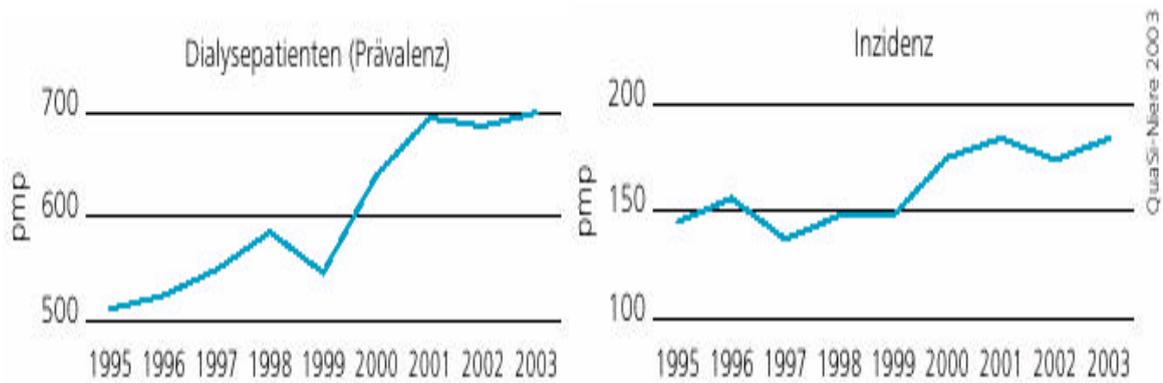


1 Einleitung und Fragestellung

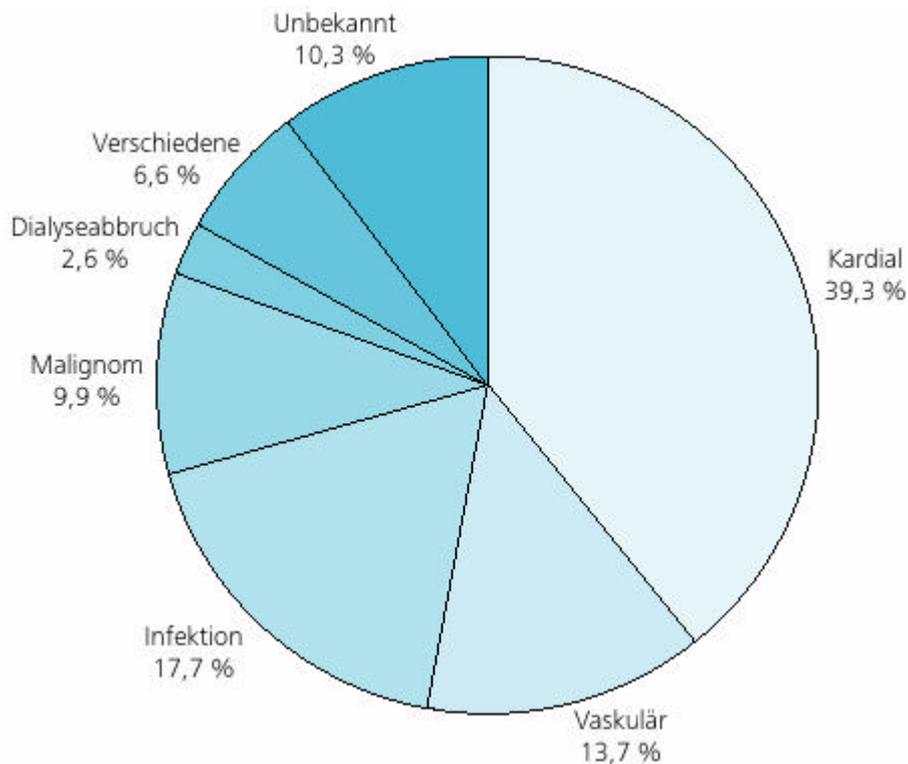
1.1 Einleitung

In den letzten Jahren konnte eine deutliche Steigerung der Inzidenz und Prävalenz chronischer Nierenerkrankungen nachgewiesen werden. Nach der QuaSi-Studie von 2003/2004 erfahren 710 Patienten pro 1 Million Einwohner eine Dialyse (**Abbildung 1**). Addiert zu der Zahl der Träger funktionierender Nierentransplantate liegt die Prävalenz der Nierenersatzbehandlungen derzeit bei 949 pro eine Million Einwohner. Im europäischen Vergleich nimmt Deutschland dadurch zusammen mit Spanien die Spitzenstellung ein. Im internationalen Vergleich liegt die höchste Prävalenz in Japan mit 1862 Erkrankten gefolgt von den USA mit 1446 Patienten, jeweils zu einer Million Einwohner. 2003 erkrankten in Deutschland 15360 Patienten an nierenersatzpflichtiger chronischer Niereninsuffizienz. Dies entspricht einer Inzidenz von 186 Neuerkrankten pro eine Million Einwohner (**Abbildung 1**). Der Diabetes mellitus Typ 2 war 2003 mit 33% (D.m. Typ1 = 3%) die häufigste Ursache der terminalen Niereninsuffizienz, gefolgt von Nephropathien vaskulärer Genese mit 20%, chronischen Glomerulonephritiden mit 14% und interstitiellen Nephritiden mit 8%. Der Anteil hereditärer Ursachen, einschließlich Zystennieren und Systemerkrankungen liegt bei 10%.

Die Haupttodesursache infolge einer chronischen Niereninsuffizienz sind kardiovaskuläre Erkrankungen. Im Jahr 2003 verstarben 39,3 % an den Folgen kardialer Komplikationen. Zusammen mit den vaskulären Todesursachen lag die Mortalität infolge kardiovaskulärer Komplikationen bei 53%. (**Abbildung 2**)



**Abbildung 1: Prävalenz der Hämodialyse und Inzidenz der chronischen Nierenersatztherapie im Zeitraum der Jahre von 1995 bis 2003, angegeben auf eine Million Einwohner (pmp).
Quelle: QuaSi-Niere Jahresbericht 2003/2004**



**Abbildung 2: Prozentuale Verteilung der häufigsten Todesursachen infolge einer chronischen Niereninsuffizienz aus dem Jahr 2003.
Quelle: QuaSi-Niere Jahresbericht 2003/2004**

Nach dem Annual Data Report 1998 des U.S. Renal Data Systems lag die Todesursache infolge kardiovaskulärer Erkrankungen bei chronischer Niereninsuffizienz in den Vereinigten Staaten ebenfalls bei über 50%. (Foley et al (1998)). Leskinen et al beschrieben 2002 eine Prävalenz der arteriellen Verschlusskrankheit bei kompensierter chronischer Niereninsuffizienz von 22%. In der Gruppe der dialysepflichtigen Patienten betrug diese sogar 30,6%, während die nierengesunde Kontrollgruppe lediglich eine Prävalenz von 1,7% aufwies. (Leskinen et al (2002)). Das Risiko ein Gefäßereignis unter Nierenersatztherapie davon zu tragen liegt zwischen 3,5- und 50fach über dem der nierengesunden Bevölkerungsgruppe (Kundhal, Lok (2005)). Die Gründe hierfür sind zum einen das vermehrte Auftreten sogenannter traditioneller Risikofaktoren, wie zum Beispiel der Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Zigarettenkonsum und ein gestörter Lipoproteinhaushalt, mit vor allem erhöhten LDL-Werten. (Gerstein et al (2005); Orth et al (2005); Foley et al (2003); Hsu et al (2005); Tschope et al (1993); Cressmann et al (1992); Zager et al (1998); White et al (2005); Briganti et al (2005)). Doch dies allein kann die massiv erhöhte Rate kardiovaskulärer Komplikationen bei Patienten mit chronisch renaler Insuffizienz kaum erklären.

Die hämodynamischen und metabolischen Besonderheiten der insuffizienten Niere sind bedeutende Faktoren mit Einfluss auf die Gefäßfunktion. Eine aufgrund mangelnder Synthese des Erythropoetins resultierende Anämie lässt sich bei niereninsuffizienten Patienten entsprechend der eingeschränkten glomerulären Filtrationsrate nachweisen. (Zarzecki et al (2004), McClellan et al (2004)). Diese Blutarmut ist mitverantwortlich für den linksventrikulären Umbau des Herzens und damit für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz. (Foley et al (1996); Santoro, Canova (2005); Pozzoni et al (2005); Low et al (1989); Jiang et al (2005)). Ebenfalls mit Einfluss auf die Entwicklung einer Herzinsuffizienz wird die Wasser- und Salzretention angesehen, die durch mechanische Überbeanspruchung des kardiovaskulären Systems dieses beeinträchtigt. (Meeus et al (2000), London (2002); Charra, Chazot (2003)). Die Rolle des konsekutiven Hyperparathyreodismus, infolge des gestörten Calcium-Phosphat-Haushaltes, auf die Funktion des Gefäßsystems kann noch nicht einheitlich abschließend beurteilt werden. Verschiedene Studien beurteilen dessen Einfluss uneinheitlich. (Foley et al (1996); Fellner et al (1991); Barenbrock et al (1998); Chow et al (2003); Boaz et al (2005)).

In den letzten Jahren sind daher immer mehr „nicht-traditionelle“ Risikofaktoren in das wissenschaftliche Interesse gerückt. An die erste Stelle ist hierbei die gestörte endotheliale Funktion getreten. Patienten mit endothelialer Dysfunktion haben gehäuft kardiale Ereignisse im

Vergleich zu gefäßgesunden Kontrollen. (Suwaidi et al (2000); Schachinger et al (2000)). Furchtgott und Zawadzki haben 1980 einen „labilen, endothelialen Faktor, der die Gefäßmuskulatur relaxiert“ beschrieben, welcher später als Stickstoffmonoxid (NO) identifiziert werden konnte. (Machado, Alcantara (1995)). Dessen Bildung erfolgt vornehmlich in der Plasmamembran des Endothels durch die dort exprimierte NO-Synthase. NO vermittelt, als endothel-abhängige Reaktion, die endothelvermittelte Dilatation der Gefäße. Diese reaktive Dilatation, die „flow-mediated dilation“ (FMD), gilt als Marker für die Funktionstüchtigkeit des Endothels und ist bei chronisch niereninsuffizienten Patienten signifikant eingeschränkt. (Joannides et al (1995), Annuk et al (2001); Joannides et al (1997); Migliacci et al (2004)). Als eine wichtige Ursache für die gestörte Funktion des Endothels ist hierbei der erhöhte oxidative Stress zu nennen. (Annuk et al (2001); Locatelli et al (2003); Tepel et al (2000); Tepel (2003)). Es wird vermutet, dass ein überhäuftes Anfluten freier Radikale freigesetztes NO inaktiviert und die NO-Synthase in ihrer Funktion hemmt. Um diese These zu belegen, wurde bereits mehrfach erfolgreiche Versuche durchgeführt, die zeigen, dass der Einsatz von Antioxidantien über eine Reduktion des oxidativen Stresses zu einer Besserung der NO-vermittelten FMD führt. (Taddei et al (1998); Scholze et al (2004); Tepel et al (2003); Ting et al (1997)). Auch die retenierten Urämietoxine wirken sich negativ auf die Funktionstüchtigkeit des Endothels aus. Erhöhte Homocysteinwerte zeigten als unabhängiger Risikofaktor eine signifikant höhere Rate an kardiovaskulären Ereignissen. (Clarke et al (1991); Bachmann et al (1995); Jungers et al (1997); Moustapha et al (1998); Mallamaci et al (2002); Massy et al (1994); Buccianti et al (2004)). Verschiedene Urämietoxine hemmen die NO-Synthase in ihrer Funktion. Zu den bedeutendsten Inhibitoren zählt dabei das Methylarginin (MA) und vor allem das asymmetrische Dimethylarginin (ADMA). Der ADMA-Spiegel wird dabei nicht nur durch die Exkretionssuffizienz der Niere, sondern auch durch oxidativen Stress bestimmt. Nur ein Teil des ADMA wird unverändert über die Niere ausgeschieden. Ein anderer Teil wird enzymatisch abgebaut. Das verantwortliche Enzym, die Diethyl-Diamino-Hydrolase, weist eine starke Sensitivität gegenüber oxidativem Stress auf. (Cooke (2000); Zocalli et al (2001); Zocalli (2002)).

Niereninsuffiziente Patienten, besonders jene unter Nierenersatztherapie, weisen oftmals chronisch erhöhte Entzündungsparameter auf. Als Gründe hierfür sind wieder oxidativer Stress, endotheliale Dysfunktion oder die Retention von Urämietoxinen, aber auch die Bioinkompatibilität von Dialysemembranen oder Transplantaten zu nennen. (Nguyen-Khoa et al (2001); Simmons et al (2005)). Das C-reaktive Protein (CRP) ist dabei der am häufigsten

bestimmte Marker. Erhöhte Werte des CRP gehen nachweislich mit einer verstärkten Atherogenese einher, welche sich negativ auf die Lebenserwartung der Patienten auswirkt. (Zimmermann et al (1999); Wang et al (2001); Iseki et al (1999)). Dies verhält sich so eindeutig, dass sich ein direkter Einfluss des CRP auf die Entwicklung der Arteriosklerose vermuten lässt. Damit wird dem CRP nicht nur die Rolle eines Entzündungsmarkers, sondern auch eines Mediators für die Atherosklerose zugeschrieben. (Stenvinkel (2005); Calabro et al (2003); Jialal et al (2004)). Ein weiterer Aspekt, der, gerade im Zusammenhang mit einer chronischen Infektion, eine wesentliche Rolle zu spielen scheint, ist die Malnutrition. Der Albuminspiegel im Serum dient dabei als Referenzwert. Foley et al zeigten 1996 strenge Assoziationen zwischen einer Hypoalbuminämie und allgemeiner und speziell kardiovaskulärer Mortalität auf. Es ist dabei jedoch noch nicht eindeutig geklärt, ob diese Hypoalbuminämie tatsächlich durch Mangelernährung oder doch eher als Ausdruck einer Akute-Phase-Reaktion entsteht. (Kaysen et al (1995)). Albumin ist ein negatives Akute-Phase Protein, dessen Synthese während einer Entzündungsreaktion typischerweise abfällt. In Anlehnung an diesen Zusammenhang wird oftmals der Begriff des MIA-Syndroms verwendet. Dieser macht die Wechselwirkungen aus Malnutrition (M), Inflammation (I) und Arteriosklerose (A) deutlich. (Yao et al (2004); Perunicic-Pekovic et al (2004); Pawlaczyk et al (2003); Kalantar-Zadeh et al (2003)).

:

Die erläuterten Risikofaktoren und die besonderen Umstände bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz führen zu einem progressiven arteriosklerotischen Umbau der Gefäße. Konsekutiv kommt es dabei zu einer Minderung der Elastizität der Arterien. Diese Einschränkung der Compliance durch zunehmende Kalzifikation der Gefäße wird als prädiktiv im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse angesehen. (Blacher et al (2001)). London et al konnten 1996 in einer Studie über chronisch niereninsuffiziente Patienten strukturelle und funktionelle Veränderungen der Herzwand und der Gefäße nachweisen.

In den letzten Jahren sind eine Reihe von Messverfahren entwickelt worden, welche durch Pulswellenanalyse auf die Compliance der Gefäße non-invasiv und in vivo rückschließen können. Kelly et al (1989) zeigten anhand einer Studie über 1005 gesunde Probanden charakteristische Änderungen der Pulswelle in Abhängigkeit zum Alter. Sie erklärten diese morphologischen Änderungen durch eine Zunahme der arteriellen Steifigkeit mit resultierender Erhöhung der Pulswellengeschwindigkeit (pulse wave velocity (PWV)) und früherer Pulswellenreflexion aus der Peripherie. Die Messung der PWV zwischen der Arteria carotis und der Arteria femoralis gilt als zuverlässiges und prädiktives Verfahren im Hinblick auf

kardiovaskuläre Ereignisse. (Blacher et al (1999); Asmar et al (2001); Blacher et al (2003)). Laurent et al (2001) konnten einen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Steifigkeit der Aorta, gemessen durch PWV, und kardiovaskulärer Mortalität zeigen. Die resultierende Zunahme der Reflexion der Pulswelle in der Peripherie geht nach London et al (2001) mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität unter niereninsuffizienten Patienten einher.

Ein Verfahren, welches indirekt auf die Steifigkeit der Arterien schließt, ist die Messung des pulse pressure. Dieser errechnet sich aus der Differenz des systolischen und des diastolischen Blutdrucks und gilt ebenfalls als prädiktiv hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse. (Safar et al (2002); Asmar et al (2001); Madhavan et al (1994); Benetos et al (1997)).

Eine besonders schonende und für den Patienten nahezu belastungsfreie Methode zur Beurteilung des kardiovaskulären Gefäßsystems ist die digitale (Volumen-) Photoplethysmographie. In einen Fingerclip integriert, befindet sich ein Sensor und eine Quelle für Licht infraroter Wellenlänge. Die Quelle strahlt Lichtenergie in den Finger, welches dort absorbiert oder reflektiert wird. Das jeweilige Verhältnis von Absorption zu Reflexion hängt vom jeweiligen Füllungsstatus der Gefäße als einzige Variable ab. Da sich der Füllungsstatus der Arterien bei jedem Pulsschlag kurzzeitig ändert, registriert man somit einen Volumenpuls. (Fitchett (1984)). Da die Pulskurve per se schwierig zu interpretieren ist, bildeten Takazawa et al 1998 die zweite Ableitung der Kurve. Anhand dieser konnten die charakteristischen Wendepunkte der Originalkurve leichter interpretiert werden. In einer Studie über 600 Teilnehmer konnten hierbei, wie auch schon bei Kelly et al, signifikante Pulscurvenveränderungen hinsichtlich der Altersverteilung ermittelt werden. Hinsichtlich der Reaktionen auf die Applikation vasoaktiver Substanzen wurden signifikante Änderungen im späten Anteil der Pulskurve ermittelt.

Dieser späte Anteil wird als maßgeblich durch die Reflexionen der Pulswellen aus der Peripherie konfiguriert, betrachtet. Chowienczyk et al zeigten 1999 ebenfalls Änderungen des späten Kurvenanteils in Abhängigkeit zur Applikation vasoaktiver Medikamente. Im Vergleich der Augmentations-Indizes aus den plethysmographischen Volumenkurven zu den aortalen Druckkurven (ascending aortic pressure) konnten signifikante Ähnlichkeiten sowohl basal als auch nach Verabreichung von Nitroglycerin und Angiotensin dargestellt werden. (Takazawa et al (1998)). Daraus lässt sich trotz unterschiedlicher Ansätze eine Vergleichbarkeit der beiden Methoden herleiten. Millasseau et al konnten im Jahr 2000 diese Vergleichbarkeit bestätigen.

1.2 Fragestellung

Chronisch niereninsuffiziente Patienten bilden eine Hochrisikopopulation hinsichtlich der Gefährdung gegenüber kardiovaskulären Ereignissen. Die digitale Photoplethysmographie, als nicht-invasives Monitoring, stellt mit ihren besonderen Eigenschaften, vor allem einer annähernden Belastungsfreiheit und Kostengünstigkeit, ein nahezu ideales Mittel dar, um eine kontinuierliche Überwachung der Kreislaufparameter zu gewährleisten.

Durch die in dieser Studie zur Anwendung gekommene Auswertungsalgorithmen sollen Änderungen der hämodynamischen Gegebenheiten chronisch niereninsuffizienter Patienten frühzeitig registriert werden können, um dadurch die Möglichkeit zu bieten, darauf rechtzeitig und adäquat zu reagieren. Die vorliegende Studie versucht Unterschiede in der Ausprägung möglicher vaskulärer Veränderungen bei verschiedenen Formen der chronischen Niereninsuffizienz aufzuzeigen.

Die hierbei miteinander verglichenen Formen sind:

Kompensierte chronische Niereninsuffizienz

Hämodialysepflichtige Niereninsuffizienz

Zustand nach Nierentransplantation

Im Einzelnen ergaben sich zu Beurteilung möglicher Unterschiede hinsichtlich vaskulärer Veränderungen, gemessen durch digitale Photoplethysmographie, folgende Fragestellungen:

1. Bestehen Unterschiede in der Pulswelle, charakterisiert durch den Vascular Index (RI), im Vergleich der Kontrollgruppe gegen die verschiedenen Patientengruppen mit chronischer Niereninsuffizienz ?
2. Bestehen Korrelationen des Vascular Index (RI) in Bezug auf klinische und laborchemische Parameter dieser Patienten ?
3. Bestehen Korrelationen des Vascular Index (RI) in Bezug auf die Lebenserwartung und die Gefährdung gegenüber kardiovaskulären Ereignissen.
4. Bestehen Unterschiede in der Pulswelle, charakterisiert durch deren zweite Ableitung (SDPTG), im Vergleich der Kontrollgruppe gegen die verschiedenen Patientengruppen mit chronischer Niereninsuffizienz ?
5. Bestehen Korrelationen der SDPTG in Bezug auf klinische und laborchemische Parameter dieser Patienten ?
6. Bestehen Korrelationen der SDPTG in Bezug auf die Lebenserwartung und die Gefährdung gegenüber kardiovaskulären Ereignissen