

## 4. Diskussion

### 4.1 Die Aufgaben des Endothels

Die Schlüsselrolle des Endothels bei der Regulierung des Gefäßtonus wurde bereits 1980 von Furchgott und Zawadzki beschrieben. Diese anatomische Grenze zwischen Blut und Gefäßwand hat neben der Regulation des Gefäßtonus noch weitere kardiovaskuläre Funktionen, wie die Beeinflussung der Thrombozytenaggregation und Regulation des Gefäßwachstums. Ebenso sind die vom Endothel gebildeten Mediatoren wie unter anderem Endothelin, mit verantwortlich für die Vasokonstriktion, sowie Prostacyclin und Endothelium derived relaxing Factor (EDRF), mit verantwortlich für die Vasodilatation und Thrombozytenaggregation, von großer Bedeutung. EDRF entspricht dem Stickstoffmonoxid (NO) und wird aus L-Arginin gebildet. Endogenes NO wird nur aus ungeschädigtem Endothel freigesetzt. Die Freisetzung von endogenem NO erfolgt entweder auf eine mechanische Stimulation des Endothels hin, wie zum Beispiel durch die Schubspannung des strömenden Blutes. NO kann aber auch über die Rezeptoraktivierung durch Botenstoffe (Acetylcholin, Serotonin, Histamin) vermittelt werden. Der intrazelluläre Anstieg des NO in der glatten Gefäßmuskelzelle führt über die Aktivierung der Guanylatcyclase zu einem Anstieg des cGMP's mit nachfolgender Gefäßrelaxation und damit zur Vasodilatation (Busse, 1987, Griffith et al., 1985, Rapoport et al., 1983). Bei Endothelläsionen (Arteriosklerose, Stenose) kann der lokale NO-Mangel vom Organismus nicht kompensiert werden und die einst vasodilatierende Wirkung des NO kehrt sich um in eine vasokonstriktorische. Neben der Endothel-abhängigen Vasodilation, gibt es auch die Endothel-unabhängige Vasodilation, welche in diesen Untersuchungen durch die Einnahme von 0,4 mg Glyceroltrinitrat (NTG) ausgelöst wurde. Diese Ergebnisse wurden auf die untersuchte Patientengruppe von 24 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz übertragen.

## 4.2 Reflective Index (RI) und Änderung des Reflective Index ( $\Delta$ RI)

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die digitale Photoplethysmographie als neue sensitive nicht-invasive Methode zur Analyse der zuvor kontinuierlich aufgezeichneten Pulscurve zur Messung der Endothelfunktion genutzt werden kann. Mit dem neu entwickelten Auswerte-Algorithmus war es erstmals möglich, den diastolischen Anteil der Pulscurve in Form des Reflective Index exakt zu erfassen. Die durch Gefäßverzweigungen bedingte Reflexion der Pulswelle in der Peripherie generiert den diastolischen Anteil der digitalen Pulscurve (Millasseau et al., 2003). Die Möglichkeit der kontinuierlichen Beobachtung stellt auch einen wesentlichen Fortschritt im Hinblick auf die Kreislaufüberwachung der dialysepflichtigen Patienten dar. Vorteilhaft ist ebenfalls, dass der Untersucher nicht durchgehend beim Patienten verbleiben muss, sondern über eine Alarmfunktion auf Veränderungen in der Hämodynamik hingewiesen werden kann, um so wenn erforderlich handeln zu können. Veränderungen des Blutdrucks in Form von Blutdruckanstiegen oder Blutdruckabfällen können bei einer routinemäßigen Hämodialyse auftreten, wobei Blutdruckabfälle häufiger zu beobachten sind und eine ernstere Komplikation der Dialysetherapie darstellen. Der schnelle Volumenentzug, sowie die Eliminierung von osmotisch wirksamen Substanzen und die Elektrolyt- und pH-Verschiebungen werden hierfür als Ursache genannt (Donauer, 2004; Daugirdas, 2001; Noris et al., 1998). Nach Cavalcanti et al. (2004) sind die peripheren Widerstandsgefäße das entscheidende Glied in diesem Prozess. Der Volumenentzug während der Hämodialyse generiert den Blutdruckabfall durch eine Änderung der Adaptation dieser Widerstandsgefäße.

Die grundlegenden Eigenschaften der Pulscurve und welchen Einfluss die exogene Zufuhr von Glyceroltrinitat (NTG), ein standardisierter Eiwassertest oder eine kurzzeitige arterielle Stauung am Oberarm auf die Pulscurve ausübt bzw. in welcher Weise sich der Reflective Index verändert, wurde in der gesunden Probandengruppe untersucht. Die hier erzielten Erkenntnisse wurden auf die Messwerte der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz übertragen.

Die Gabe von 0,4 mg Glyceroltrinitrat (NTG) bewirkte eine Abnahme der Reflective Indizes durch die Verminderung der Reflexion der Pulswelle in der Peripherie.

Gegenteilige Ergebnisse konnten bei dem Eiswassertest beobachtet werden. Hier kam es, bedingt durch die Vasokonstriktion, zu einer Steigerung der Pulswellenreflexion mit deutlich erhöhten Reflective Indizes.

Die bilaterale Messung der Pulscurven durch die Anlage zwei synchronisierter Geräte ermöglichte die parallele Aufzeichnung an beiden Armen. Auf der einen Armseite wurde eine kurzzeitige arterielle Stauung provoziert. Dies führte zu einer vorübergehenden Ischämie und konsequenter Erweiterung der flussabwärts gelegenen Widerstandsgefäße durch Autoregulationsmechanismen. Der nach fünf Minuten gelöste Stau erzeugte einen kurzzeitig vermehrten Blutfluss, zunehmende Scherkräfte und eine erhöhte Stickoxid (NO-) Freisetzung, was zu einer Endothel-abhängigen Vasodilatation führte (Cooke et al., 1991; Miura et al., 2001; Olesen et al., 1988, Corretti et al., 2002). Die Differenz zwischen dem Reflective Index vor Stau und dem Reflective Index nach Stau gilt als Maß für die Dilatation. Das Ausmaß der Änderung des Reflective Index ( $\Delta RI$ ) ist hinweisend auf die Stärke der Endothelfunktion.

Bei der Analyse zeigten beide Kurven unterschiedliche Verläufe. Während es an dem Arm mit durchgeführtem Stautest zur Erzeugung einer reaktiven Hyperämie zu einer Änderung des Reflective Index ( $\Delta RI$ ) von  $7,9 \pm 3,1$  arbiträre Einheit ( $n=6$ ;  $p<0,05$ ) kam, zeigte sich am kontralateralen Arm keine signifikante Änderung ( $0,8 \pm 2,8$  arbiträre Einheit;  $n=6$ ;  $p=0,42$ ).

Bei 24 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sollten die Unterschiede der Gefäßreagibilität zu Beginn und am Ende einer Dialysesitzung untersucht werden. Die digitale Photoplethysmographie als nicht-invasives Messverfahren ermöglichte ein kontinuierliches Monitoring der Pulscurve bei den terminal niereninsuffizienten Patienten während der Hämodialyse. Diese neue einfache und nicht-invasive Messmethode ist schnell und unkompliziert in der Anwendung. Eine Beeinträchtigung des Wohlbefindens der Patienten oder des Dialyseverfahrens findet dabei nicht statt. Bei der Bestimmung der Reflective Indizes wurde durch den Vergleich von zwei aufeinanderfolgenden Episoden bei einem Patienten zu Beginn und am Ende der Hämodialyse die Reproduzierbarkeit geprüft. Ebenso wurde bei den gesunden Probanden verfahren. Es fand sich für die Reproduzierbarkeit in der Patientengruppe mit terminaler Niereninsuffizienz und in der gesunden Kontrollgruppe beide Male eine

gute Korrelation ( $p < 0,001$ ), so dass man davon ausgehen kann, zuverlässige Aussagen bei der Analyse der Daten zu erhalten.

Für alle 24 Patienten lagen die Reflective Indices am Anfang der Hämodialyse bei  $31,6 \pm 2,3$  und am Ende bei  $34,9 \pm 2,1$  arbiträre Einheit ( $n=24$ ;  $p > 0,91$ ).

Zur Beurteilung der Endothelfunktion diente die Änderung des Reflective Index ( $\Delta RI$ ). Die mittlere Änderung des Reflective Index ( $\Delta RI$ ) während der Endothel-abhängigen Vasodilatation betrug  $0,9 \pm 1,5$  arbiträre Einheit zu Beginn der Hämodialyse ( $n=24$ ). Die mittlere Änderung des Reflective Index ( $\Delta RI$ ) während der Endothel-abhängigen Vasodilatation am Ende der Hämodialyse lag bei  $2,8 \pm 1,1$  arbiträre Einheit ( $n=24$ ). Eine positive Differenz steht für eine vorhandene Endothelfunktion. Eine negative Differenz für eine schlechte bzw. Verschlechterung der Endothelfunktion. Bei den 24 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz war die Endothelfunktion zu Beginn der Hämodialyse eher schlecht ( $0,9 \pm 1,5$  arbiträre Einheit), am Ende zeigte sich eine verbesserte Endothelfunktion ( $2,8 \pm 1,1$  arbiträre Einheit).

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

Die Schädigung der Endothelfunktion durch diverse Triggerfaktoren wie Hypertonie, Dyslipidämie, Homocystein, glykosilierte Plasmaproteine, oxidativer Stress und Mikroinflammation wird für die vorzeitige Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen als Ursache gesehen.

Durch die Kenntnis der arteriosklerotisch bedingten Ereignisse in der Anamnese der Patienten erfolgte die Aufteilung in zwei Untergruppen: Die Gruppe mit kardiovaskulären Ereignissen und die Gruppe ohne kardiovaskuläre Ereignisse. Es erfolgte dann die getrennte Auswertung der Ergebnisse aus dem Stautest zur Erzeugung einer reaktiven Hyperämie.

Die Ausgangswerte für die Gruppe mit Ereignissen lagen jeweils vor dem Stautest zur Erzeugung einer reaktiven Hyperämie bei  $33,0 \pm 2,3$  bzw.  $34,0 \pm 2,4$  arbiträre Einheit und nach Stau bei  $33,8 \pm 2,6$  bzw.  $35,7 \pm 1,7$  arbiträre Einheit. Im Vergleich waren die Reflective Indizes vor Stau und nach Stau zu Beginn ( $p=0,55$ ) und zum Ende ( $p=0,65$ ) der Hämodialyse nicht signifikant verschieden von einander. Zu Beginn der Dialyse lag

die ermittelte Änderung des Reflective Index ( $\Delta RI$ ) bei  $-0,9 \pm 2,3$  arbiträre Einheit, zum Ende der Dialyse bei  $-1,7 \pm 1,5$  arbiträre Einheit. Es fand sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,73$ ).

Die Ausgangswerte der Gruppe ohne Ereignisse lagen jeweils vor Stau bei  $30,8 \pm 3,3$  bzw.  $35,5 \pm 3,1$  arbiträre Einheit und nach Stau bei  $28,9 \pm 3,6$  und  $30 \pm 5,4$  arbiträre Einheit. Der Vergleich der Reflective Indizes vor und nach Stau zu Beginn der Dialyse zeigte keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,64$ ). Hingegen waren die Reflective Indizes vor und nach Stau zum Ende der Dialyse signifikant verschieden ( $p<0,001$ ). Die Änderung des Reflective Index ( $\Delta RI$ ) lag bei  $1,9 \pm 1,9$  arbiträre Einheit zu Beginn der Dialyse und bei  $5,5 \pm 0,9$  arbiträre Einheit am Ende der Dialyse. Es fand sich ein signifikanter Unterschied ( $p<0,05$ ).

Weiterhin ergab der Vergleich der Änderung des Reflective Index ( $\Delta RI$ ) zum Ende der Hämodialyse zwischen den Gruppen einen signifikanten Unterschied ( $p<0,01$ ). Während die Gruppe mit Ereignissen kaum Änderungen der Reflective Indices ( $\Delta RI$ ) zeigte, waren diese in der Gruppe ohne Ereignisse vorhanden.

Insgesamt zeigte sich eine verbesserte Endothelfunktion in der Patientengruppe ohne kardiovaskuläre Ereignisse. In der Patientengruppe mit Ereignissen in der Anamnese ( $n=9$ ) konnte bei der Mehrzahl der Patienten eine Endotheldysfunktion beobachtet werden.

Die Änderung des Reflective Index ( $\Delta RI$ ) am Ende der Hämodialyse zeigte eine signifikante Korrelation nach Spearman mit dem systolischen Blutdruck vor Hämodialyse ( $p<0,05$ ) und mit dem mittleren arteriellen Druck am Ende der Hämodialyse ( $p<0,05$ ). Je höher der mittlere arterielle Druck am Ende der Hämodialyse war, umso größer war die Reaktionsfähigkeit des Gefäßes bei Durchführung eines Stautests zur Erzeugung einer reaktiven Hyperämie.

Zu Beginn der Hämodialyse ließ sich die flussvermittelte Endothel-abhängige Vasodilatation nur bei 42% der 24 Patienten nachweisen. Nach Hämodialyse konnte sie bei 19 von 24 Patienten (79%) beobachtet werden. Die Verbesserung könnte durch die Entfernung der Urämietoxine während der Hämodialyse erklärt werden. Das Patienten mit terminaler Nierenfunktion eine Endotheldysfunktion haben ist mehrfach beschrieben

worden und bekannt (Annuk et al., 2001; Joannides et al., 1997; van Guldener et al., 1998). Die Ursache hierfür vermutet man in der Akkumulation reaktiver Sauerstoffspezies und Urämietoxinen. Die Schwere der Endotheldysfunktion kann als prognostischer Wert für kardiovaskuläre Ereignisse bei arteriosklerotisch bedingten Erkrankungen angesehen werden. Eine Verbesserung der Endothelfunktion wäre somit möglicherweise assoziiert mit der Abnahme des kardiovaskulären Risikos und damit für die Patienten von aller größter Bedeutung. (Endmann et al, 2004; Molavi et al, 2004; Pistrosch et al, 2004).

Die Ergebnisse zeigen, dass die Hämodialyse einen günstigen Einfluss auf das Endothelsystem hat. Nach der Dialysesitzung mit einer biokompatiblen Polysulfonmembran war die flussvermittelte Endothel-abhängige Vasodilatation verbessert. Diese Befunde entsprechen anderen Arbeitsgruppen, wo sich eine anfangs eingeschränkte Endothelfunktion nach Hämodialyse wieder herstellen ließ (Hand et al., 1998).

Die Änderung des Reflective Index ( $\Delta RI$ ) während der flussvermittelten Endothel-abhängigen Vasodilatation war in der Untergruppe ohne kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich zu denen mit kardiovaskulären Ereignissen signifikant stärker ausgeprägt. Dies deutet darauf hin, dass nach der Hämodialyse die Endotheldysfunktion gebessert werden kann, wenn zuvor eine Restendothelfunktion bestanden hat.

Im Gegensatz dazu haben Miyazaki et al. (2000) eine beeinträchtigte Endothelfunktion nach Hämodialyse beobachtet. Allerdings wurde hier eine bioinkompatible Zellulosemembran verwendet. Dieser Membrantyp ist bekannt, Leukozyten zu aktivieren und den oxidativen Stress während einer Dialysesitzung zu erhöhen. Gleichzeitig ist dieser bioinkompatible Membrantyp mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert (Lazarus et al, 1994). Ähnliche Nachteile zeigt auch die Nutzung von Cuprophanmembranen (Hoffmann et al., 2003). Hakim et al. (1996) haben in einer randomisierten prospektiven Studie mit 6.563 dialysepflichtigen Patienten gezeigt, dass die Nutzung einer modifizierten Zellulosemembran bzw. einer synthetischen Membran gegenüber der unbehandelten Zellulosemembran mit einer Verminderung der Mortalität von wenigstens 25% einhergeht. Die Dialysemembranen haben somit auch großen Einfluss für das Outcome der Patienten. Anhand dieser Ergebnisse lässt sich

schlussfolgern, dass eine Verbesserung der Endotheldysfunktion möglich ist, solange noch eine eigene Endothelfunktion vorhanden ist.