

Medizinische Klinik IV - Endokrinologie und Nephrologie

Campus Benjamin Franklin

Medizinische Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Messung der Gefäßreagibilität als Marker für kardiovaskuläre und infektiöse Ereignisse bei Dialyse-Patienten

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

vorgelegt von
Mohamed Cheikh Alfraj
aus Syrien

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. M. Tepel
2. Priv.-Doz. Dr. med. B. Henning
3. Priv.-Doz. Dr. med. T. H. Westhoff

Datum der Promotion: 01.02.2013

Inhaltsverzeichnis	
Abkürzungsverzeichnis	3
1. Einleitung und Fragestellung	5
1.1. Einleitung	5
1.2. Fragestellung	14
2. Patienten und Methoden	15
2.1. Digitale Photoplethysmographie	16
2.2. HDI / Pulsewave Research Cardio Vascular Profiling Instrument	21
2.3. Der Augmentationsindex	21
2.4. Statistik	24
3. Ergebnisse	25
3.1. Arterielle Gefäßsteifigkeit der großen und kleinen Gefäße (S1, S2)	25
3.2. Vasculärer Reflectiver Index (RI)	34
3.3. <i>C-reaktives Protein</i> CRP	39
4. Diskussion	40
4.1 Arterielle Steifigkeiten (arterielle Gefäßsteifigkeit)	40
4.2 Vaskuläre Index (RI)	42
4.3 Infektionen und CRP	43
5. Zusammenfassung	44
6. Literaturverzeichnis	45
7. Publikationsliste	51
8. Danksagung	52
9. Lebenslauf	53
10. Erklärung	54

Abkürzungsverzeichnis

AIx	Verhältnis des Pulsdrucks des zweiten systolischen Pulswellengipfels zum Pulsdruck des ersten systolischen Pulswellengipfels
C	Compliance; Veränderung des Arterienradius /Veränderungen des Druckes (ΔP)
C1	Index der Elastizität der großen Gefäße (Compliance der großen Gefäße)
C2	Index der Elastizität der kleinen Gefäße (Compliance der kleinen Gefäße)
CKD	Chronische Nierenkrankheit
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
DM	Diabetes mellitus
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HD	Extrakorporale Hämodialyse
HR	Herzfrequenz
NADH	Nikotinamidadenindinukleotid
NO	Stickstoffmonoxid, Synonyme: Stickoxid, Endothelial Derived Relaxing Factor (EDRF)
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit

PD	Peritonealdialyse
PKC	Proteinkinase C
PP	Pulse Pressure (Pulsdruck): die Differenz zwischen dem systolischen und diastolischen Blutdruck
PTA	Perkutane transluminale Angioplastie
RI	(Vascular) Reflective Index
S	Reziproker Wert der arteriellen Gefäß- Compliance
S1	Die arterielle Steifigkeit der großen Gefäße
S2	Die arterielle Steifigkeit der kleinen Gefäße
SV	Schlagvolumen
SVR	Totaler peripherer Widerstand (Systemic vascular resistance)

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Einleitung

Die Inzidenz der dialysepflichtigen terminalen Niereninsuffizienz nimmt weltweit kontinuierlich zu. Alleine in Deutschland sind 66.508 Patienten dialysepflichtig. (QuaSi-Niere Bericht 2006/2007). Im Jahre 2006 waren über 25 000 Patienten in Deutschland im Nachsorgeprogramm nach Nierentransplantation. Ein Viertel aller Patienten, die eine Nierenersatztherapie erhielten, unterzogen sich einer Nierentransplantation. Im Bundesdurchschnitt wurden 808 Dialysepatienten pro Million Einwohner gemeldet.

In der Nierenersatztherapie ist das Hämodialyseverfahren das häufigste Verfahren, während das Peritonealdialyseverfahren seltener zum Einsatz kommt (4,8 %). Die Nierenersatztherapie betrifft nicht nur ältere Patienten, sondern auch Kinder und Jugendliche mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. So wurden 462 Kinder unter 15 Jahren und 400 Jugendliche bis zur Vollendung des 18. Lebensjahres mit dem Verfahren der chronischen Nierenersatztherapie behandelt. (QuaSi-Niere-Bericht 2006/2007).

Es muss noch mit einem weiteren Anstieg der Patientenzahlen aufgrund der Altersentwicklung und Zunahme der Volkskrankheiten wie Diabetes mellitus und arterieller Hypertonus gerechnet werden. (A. Walter, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin 2012)

Einteilung der Niereninsuffizienz

Die chronische terminale Niereninsuffizienz wird in fünf Stadien eingeteilt:

Stadium I:

GFR > 90 ml/min/1,73 m², normale Nierenfunktion mit Mikro-/Makroalbuminurie (ggf. pathologisches Urinsediment). In diesem Stadium ist die Nierenfunktion noch im Normbereich, die harnpflichtigen Substanzen im Blut noch regelrecht. Klinische Symptome finden sich nicht.

Stadium II:

GFR 60-90 ml/min/173 m², leichtgradige Funktionseinschränkung (ggf. Proteinurie und pathologisches Urinsediment). In diesem Stadium befinden sich die Blutwerte der harnpflichtigen Substanzen noch im Normbereich.

Stadium III:

GFR 30-59 ml/min/173 m², mäßig/mittelgradige Funktionseinschränkung (ggf. Proteinurie und pathologisches Urinsediment). Erst ab diesem Stadium geben die harnpflichtigen Substanzen im Blut (wie Kreatinin und Harnstoff) Hinweise auf eine Nierenschädigung. Hinzu kommen klinische Symptome wie Kopfschmerzen und allgemeines Schwächegefühl.

Stadium IV:

GFR 15-29 ml/min/173 m², hochgradige Niereninsuffizienz. In diesem Stadium ist die Krankheit so fortgeschritten, dass die harnpflichtigen Substanzen sich in anderen Organen ablagern, wie z. B. Ca⁺⁺ in der Haut, was zu einem Juckreiz führt. Außerdem kommt es zu Gewichtsverlust, Ödembildung und Erythropoetinmangel, der zur Anämie und Leistungsminderung führt.

Stadium V:

GFR < 15 ml/min/173 m², Terminalstadium mit Dialyse oder Nierentransplantation. In diesem Stadium reicht die Funktion der Niere nicht mehr aus, um das Blut von den harnpflichtigen Substanzen zu entgiften. Die Nierenzellen verlieren die Fähigkeit, sich zu regenerieren. Die Zellschädigung in der Niere ist irreversibel.

Die Hauptrisikofaktoren, die zur Niereninsuffizienz (NI) führen:

- Diabetes mellitus
- Arterieller Hypertonus
- Glomerulonephritis
- Zystenniere und Tumoren

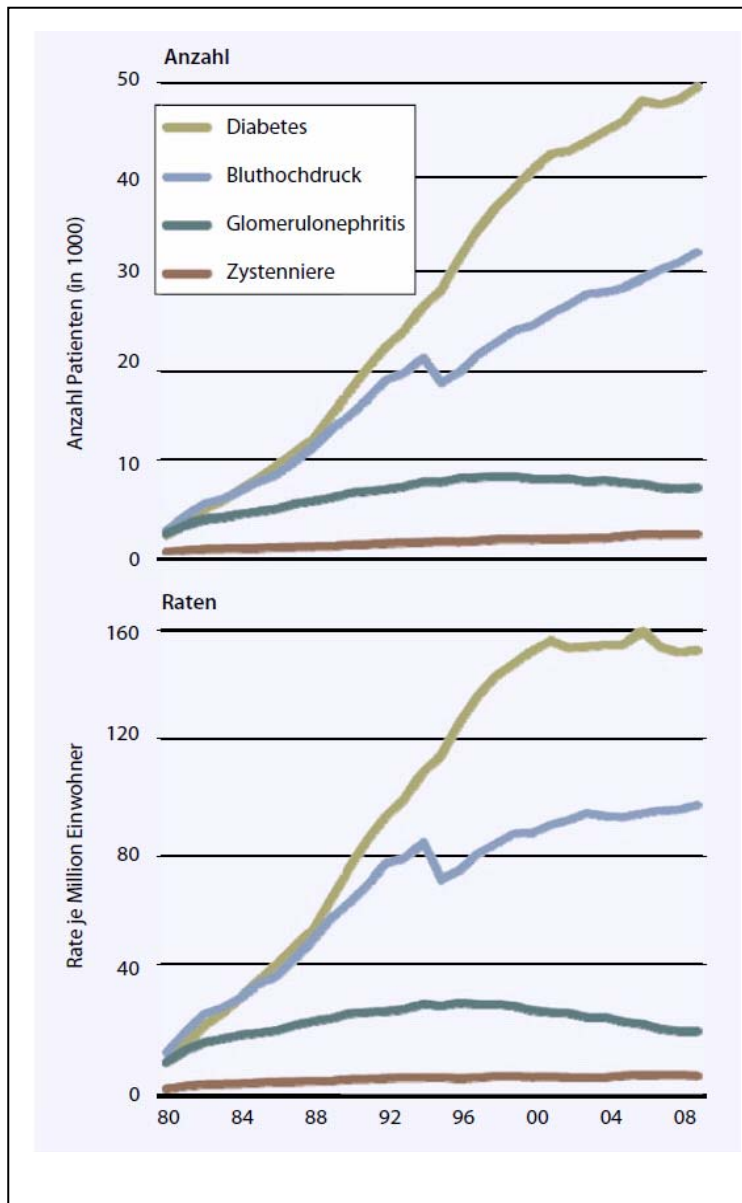


Abb. 1.1 Anteil der ursächlichen Erkrankungen bei neu diagnostizierter terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) im US Renal Data System bis 2009 (Inzidenz): Die Rate von ESRD durch Diabetes ist stabil seit 2000 und liegt in 2009 bei 154/Mio. Einwohnern; die Rate von ESRD wegen Hypertonie stieg seit 2000 um 8,7% auf 101/Mio. Einwohner; die Rate von ESRD wegen Glomerulonephritis fiel um 23% auf 23,8/Mio. Einwohner. (S. Kücüköylü L.C. Rump) (Adaptiert nach U S Renal Data System (2011))

Der Diabetes mellitus zählt zu den führenden Ursachen der Nephropathie und der terminalen Niereninsuffizienz. Die diabetische Nephropathie ist wiederum eine der häufigsten Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz in industrialisierten Ländern (Ritz et al., 1999).

In Deutschland leiden etwa sieben Millionen Menschen unter einem bekannten und zwei bis drei Millionen unter einem noch unerkannten manifesten Diabetes mellitus. Mehnert et al schätzen, dass etwa 10 Millionen Menschen eine gestörte Glukosetoleranz haben (Mehnert et al., 2006).

Die Risikofaktoren für die Entstehung der diabetischen Nephropathie sind arterieller Hypertonus, Hyperglykämie und Lipidstoffwechselstörungen.

Der Zuckerspiegel steigt im Blut aufgrund der Insulinresistenz oder verminderten Insulinsekretion. Das führt zu mehr Glucose-Ausscheidung im Urin, wodurch es zu Glykosylierung von bestimmten Aminosäuren (ladungsabhängig) im Bereich der Basalmembran kommt. Die Folge ist ein Verlust der Filterfunktion durch inflammatorische Reaktionen. Aufgrund der Freisetzung von verschiedenen Mediatoren kommt es zu einer Aktivierung von Fibroblasten zu Fibrozyten, welche dann Kollagen produzieren. Diese Veränderungen führen letztlich zu Glomerulosklerose und tubulointerstitieller Fibrose. Gleichzeitig führt eine Tubulusatrophie zum Verlust von funktionierendem Tubulusepithel.

In der diabetischen Stoffwechsellage kommt es zur Aktivierung von Proteinkinase C. Diese PKC-Aktivierung führt zu verschiedenen pathophysiologischen Veränderungen. Dadurch beeinflusst werden Blutfluss und Kapillarpermeabilität als Folge der verminderten Expression von endothelialer Nitridoxidsynthase sowie durch Hochregulation von Endothelin-1 und VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) (Nakagawa et al., 2007).

Durch die PKC- β 1-vermittelte Induktion von TGF (Transforming Growth Factor)- β 1 wird die extrazelluläre Matrixexpression verstärkt. (Wu et al., 2009).

Der erhöhte Glukoseanfall führt zu Mangel von NADH und reduziertem Glutathion sowie von Stickstoffmonoxid (NO) und damit zu oxidativem und osmotischem zellulären Stress (Giacco und Brownlee, 2010)

Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz haben eine hohe Morbiditätsrate für kardiovaskuläre Ereignisse und eine erhöhte Mortalität im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (Mann, 2004).

Hier spielen mehrere Faktoren eine Rolle: u. a. Azidose, Urämietoxine, erhöhte Homocysteinsäure, vermehrte Produktion freier Sauerstoffradikale, rezidivierende Infektionen aufgrund der Immunschwäche sowie Aktivierung der Komplementkaskade. Gemeinsam führen diese Faktoren zu einer Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und einer endothelialen Dysfunktion. Diese systemische Entzündungsreaktion begünstigt, infolge eines gestörtes Immunsystems und Veränderungen im Kalzium- und Phosphatstoffwechsel, eine akzelerierte Atherosklerose (Arici und Walls, 2001)

Der arterielle Hypertonus als wichtige Ursache und Folge der Nephropathie begünstigt die terminale Niereninsuffizienz.

Als zweithäufigste Ursache der terminalen Niereninsuffizienz ist die arterielle Hypertonie anzusehen (U S Renal Data System, 2011).

In einer Untersuchung von Wolf-Maier und Kollegen wurde die Prävalenz der Hypertonie in der Bevölkerungsgruppe im Alter von 35–64 Jahren in Europa bei über 40% und in Deutschland bei über 50% im Alter von über 50 Jahren geschätzt (Wolf-Maier et al., 2003)

Die Berichte von QuaSi-Niere 2006/2007 zeigen, dass bei rund 60% der terminalen niereninsuffizienten Patienten ursächlich eine vaskuläre oder diabetische Nephropathie vorlag.

Arterielle Hypertonie kann zur vaskulären Nephropathie führen. Pathohistologisch sieht man eine Arteriosklerose und -hyalinose, dabei sind vor allem die afferenten Gefäße betroffen (Quack und Rump, 2009).

Der Atheroskleroseentstehung im Körper liegt ein chronisch inflammatorischer Prozess zugrunde.

Diese Mechanismen sind auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz als Ursache der Atheroskleroseentstehung anzusehen, reichen aber nicht aus, um die deutlich erhöhte Mortalität zu erklären. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist eine Erhöhung des oxidativen Stresses zu beobachten (Tepel, 2003; Tepel et al., 2000).

Durch gesteigerten oxidativen Stress ausgelöste Veränderungen von Transkription und Wachstum sind bekannt für die Entwicklung von arteriosklerotischen Gefäßveränderungen (Blake & Ridker, 2001). Eine antioxidative Therapie bei Patienten mit oxidativem Stress bei chronischer Niereninsuffizienz ist günstig (Tepel, 2003).

Beim arteriellen Hypertonus spielt auch der Sympathikus eine große Rolle.

Es wird angenommen, dass jede renale Schädigung, ob mit oder ohne Einschränkung der Nierenfunktion, über afferente Signale zu einer Überaktivierung des Sympathikus führt (Rump et al., 2000).

Das Aldosteron spielt über RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System) eine wichtige Rolle in der Kreislaufregulation und in der Hypertonieentstehung. Es induziert die renale Inflammation und Fibrose (Küçüköylü und Rump, 2012).

Die Folgen der Niereninsuffizienz sind vielfältig. Die wichtigsten und am meisten erforschten sind kardiovaskuläre Veränderungen, wie Arteriosklerose, arterieller Hypertonus, pAVK und Apoplex. Die Ursache dafür ist die Gefäßsteifigkeit, die sich in verschiedener Ausprägung präsentiert.

Das kardiovaskuläre Risiko ist bei arteriellem Hypertonus und chronischer Niereninsuffizienz erhöht (Velde van der et al., 2011).

Das Risiko für eine koronare Herzerkrankung (KHK) oder für einen Myokardinfarkt ist bei Patienten mit chronischer Nierenkrankheit (CKD) höher als bei Patienten ohne CKD. Hemmelgarn und Mitarbeiter haben festgestellt, dass Patienten mit CKD seltener eine leitliniengerechte Therapie erhalten (Hemmelgarn et al., 2010).

Selbst bei identischer medikamentöser und interventioneller Therapie der KHK, bleibt die kardiovaskuläre Mortalität deutlich erhöht im Vergleich zu Patienten ohne CKD (Garg et al., 2010).

Für kardiovaskuläre Ereignisse existieren spezifische niereninsuffizienzbedingte Risikofaktoren, wie Mikroinflammation (charakteristischer Marker C-reaktives Protein), gesteigerte reaktive Sauerstoffradikale (z.B. Superoxid-Radikale), chronische Anämie, Urämietoxine (z.B. Homocystein), entzündliche Gefäßveränderungen, Gefäßverkalkungen oder Salz- und Wasserüberschuss (Tepel, 2003; Tepel et al., 2000).

Weitere Folgen der chronischen, dialysepflichtigen Niereninsuffizienz sind Volumenbelastungen. Ein Anstieg des extrazellulären Volumens um 15% oder mehr ist mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert (Wizemann et al., 2009).

Eine strikte Volumenkontrolle macht eine antihypertensive Medikation bei Dialysepatienten häufig unnötig oder sogar risikoreich (Tomson, 2009).

Patienten mit intradialytischer Hypotension sind nicht in der Lage, ihren Gefäßtonus den Veränderungen des Plasmavolumens anzupassen. Eine verminderte atriale und ventrikuläre Füllung erlaubt bei diesen Patienten trotz Aktivierung des sympathischen Nervensystems kein adäquates Herzzeitvolumen (Graziani et al., 2010).

Arteriosklerotische Gefäßveränderungen und verminderte Gefäßelastizität finden sich bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz häufig und werden als für die Erkrankung typische Befunde betrachtet. Die Gefäßelastizität spielt eine wichtige Rolle beim Pulsdruck (Marchais et al., 1993).

Zu den weiteren Folgen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zählen vaskuläres Remodelling, Gefäßhypertrophie, verminderte Gefäß-Compliance und Gefäßkalzifikationen.

Die Gefäß-Compliance (Dehnbarkeit) stellt einen charakteristischen Marker für die Intaktheit der Gefäßwand in vivo dar. Strukturelle Veränderungen, die mit chronischer Niereninsuffizienz assoziiert sind, sind durch entsprechende Veränderungen der Gefäß-Compliance erfassbar. Die Veränderungen der Gefäßwand können durch Pulswellenanalyse bestimmt werden.

Arteriosklerotische Gefäßveränderungen und verminderte Gefäßelastizität zeigen sich häufig bei Dialyse-Patienten und führen zu erhöhten Blutdruckwerten, die großen und häufigen Schwankungen unterliegen.

Klassen et al konnten anhand einer Untersuchung von 37069 Patienten belegen, dass der Pulsdruck einen eigenständigen Risikofaktor für die Mortalität bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz darstellt (Klassen et al., 2002).

Die Abnahme des diastolischen Blutdruckes verschlechtert die koronare Perfusion. Die Zunahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit (S) ist daher nicht nur Ausdruck der degenerativen Veränderungen im Gefäßsystem, sondern trägt in der Hinsicht zur Erhöhung der kardiovaskulären Mortalität bei (Baulmann et al., 2010).

Das Schlaganfallrisiko steigt mit Erhöhung des Pulsdruckes. Der myokardiale Sauerstoffverbrauch steigt durch die Zunahme der kardialen Nachlast.

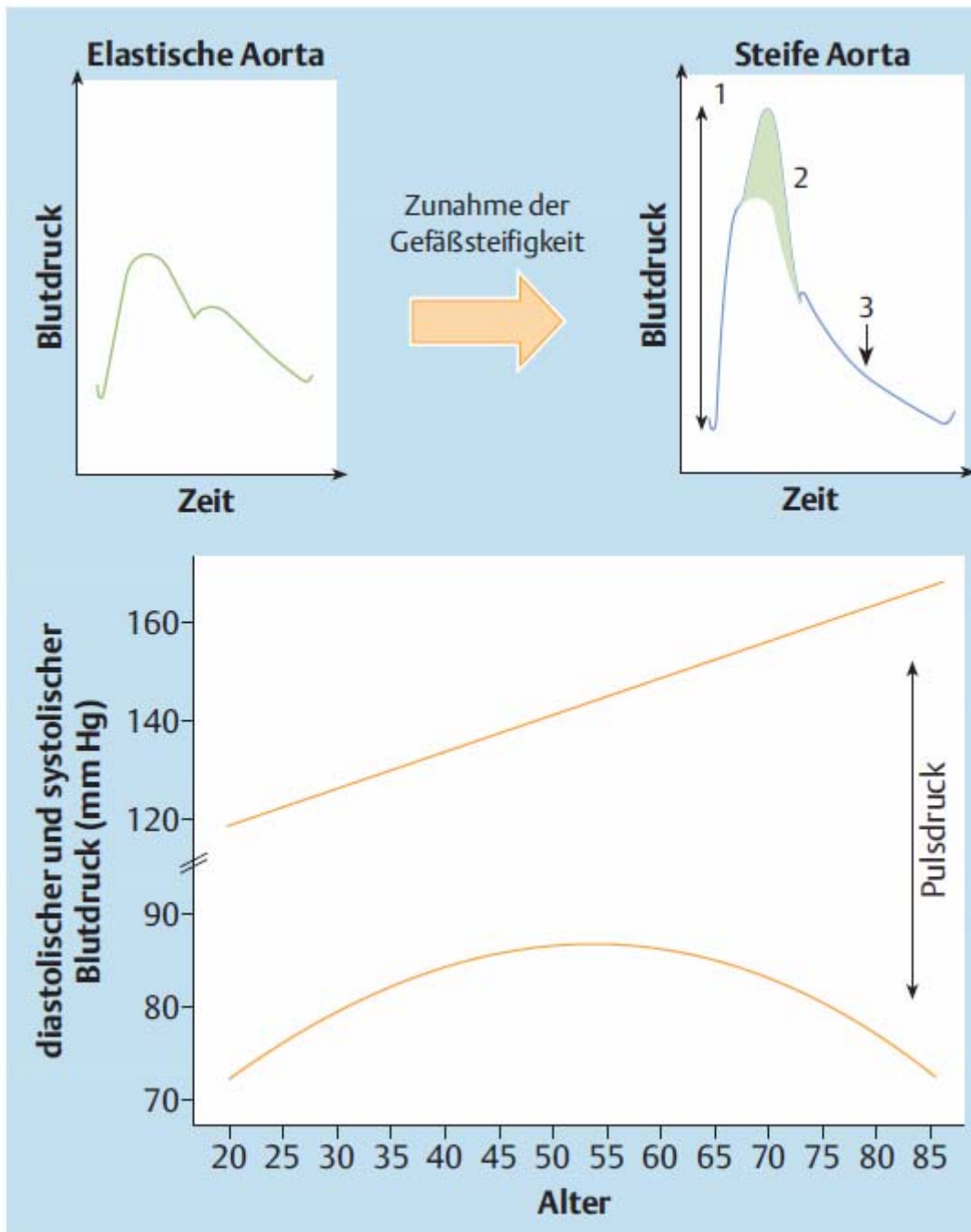


Abb.1.2 Oben: Mit Zunahme der Gefäßsteifigkeit (Steife Aorta, re.) kommt es zu charakteristischen Veränderungen der aortalen Blutdruckkonfiguration: 1. Anstieg des Pulsdruckes, 2. Zunahme der myokardialen Nachlast; 3. Abnahme des (mittlern) diastolischen Blutdruckes. Unten: Mit zunehmendem Alter steigt der systolische Blutdruck linear an. Der diastolische Blutdruck steigt bis zur 5. Lebensdekade an, um dann wieder abzufallen. Als Folge zeigt der Pulsdruck (pulse pressure) eine Aufweitung vor allem im fortgeschrittenen Lebensalter (Nürnberger und Philipp, 2006).

Bei den Komorbiditäten in der 4 D-Studie (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie) steht die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko von 75%, in den folgenden 4 Jahren zu versterben (Wanner c. Nephronews 6/2007).

Auch die DOPPS-Studie (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) zeigt eine deutlich höhere Rate an PAVK bei diabetischen Dialysepatienten und eine signifikant höhere Rate an Hospitalisation, Myokardinfarkt und kardialen Tod bei pAVK-Patienten in Europa, den USA und Japan (Rajagopalan et al., 2006).

Die Mortalität von pAVK-Patienten liegt mit 2,4 Prozent pro Jahr sogar höher als bei KHK-Patienten (1,8 Prozent). Besonders hoch ist das Mortalitätsrisiko laut neuen Daten bei Patienten mit proximalen Lokalisationen einer pAVK, und besonders ungünstig ist die Konstellation Typ-2-Diabetes plus erniedrigtem Knöchel-Arm-Index (ABI < 0,9), dem Standarddiagnosekriterium einer pAVK im Frühstadium (Fath, 2012).

Die Therapiemöglichkeiten bei chronischer Niereninsuffizienz sind stadienabhängig. Im Stadium V (terminale Niereninsuffizienz) ist die Behandlung mit Nierenersatztherapie indiziert. Dafür gibt es mehrere Verfahren.

Die häufigsten Verfahren in Deutschland laut dem QuaSi-Niere-Bericht vom 2006/2007:

- Hämodialyse (HD)
- Hämodiafiltration (HDF)
- Hämofiltration (HF)
- Peritonealdialyseverfahren (PD)
- Nierentransplantation (NTX)

1.2.Fragestellung

Zur Zeit existieren keine validen Daten über den Aussagewert dieser beiden, nicht invasiven Gefäßmessverfahren (kontinuierliche digitale Photoplethysmographie, Pulswellenanalyse) im Hinblick auf die Risikoeinschätzung der Sequelae von Patienten mit Niereninsuffizienz.

Ziele der vorliegenden Arbeit ist dem Aussagewert dieser Messmethoden bezüglich der Risikoeinschätzung für die Parameter der Komorbiditäten (koronare Herzerkrankung, pAVK, Hirninfarkt, Infektionen und maligne Neoplasien) und der Mortalität bei Dialysepatienten zu prüfen und die Veränderungen der Messwerte im Laufe der Zeit bei verschiedenen Patientengruppen zu erfassen.

Im Einzelnen ergab sich für die Untersuchung folgende Fragestellung:

1. Welchen prädiktiven Wert hat die mittels Pulswellenanalyse bestimmte arterielle Gefäßsteifigkeit der großen Gefäße (S1) und der kleinen Gefäße (S2) für das Überleben von Dialysepatienten und welchen Aussagewert haben diese bezüglich der erwähnten Komorbiditäten?
2. Welchen Aussagewert hat der mittels Photoplethysmographie bestimmte vascular reflective Index (RI) bezüglich der Mortalität und der Komorbiditäten?
3. Besteht eine Korrelation zwischen den Parametern und vaskulären Risikofaktoren?

2. Patienten und Methoden

Die Datenerhebung und die Durchführung sämtlicher Messungen wurde von der Ethikkommission der Charite Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin genehmigt.

Sowohl für die Teilnahme an der Studie, als auch zur Verwendung der Daten für wissenschaftliche Zwecke in anonymisierter Form, erteilten die Patienten ihre Einwilligung in schriftlicher Form.

Die einzuschließenden Probanden waren dialysepflichtige Patienten mit terminaler chronischer Niereninsuffizienz, die zum Zeitpunkt der Untersuchung eine der oben genannten Nierenersatztherapien durchführten, mit einem Mindestalter von 18 Jahren.

Die ersten Messungen erfolgten bei gesunden Kontrollpersonen mit digitaler Photo-plethysmographie, SphygmoCor / PWV, Blood Pressure Analysis System und HDI / Pulswave Cardiovascular Profiling Instrument. Vor der Messung wurden die Patienten mittels eines standardisierten Fragebogens befragt.

Analysiert wurden anamnestische Fragen zu Nebenerkrankungen, die das kardioresnale und vaskuläre System betreffen, wie pAVK, Herzinfarkt und KHK, arterieller Hypertonus, DM, Tumorerkrankungen, Ursache der Nierenerkrankung, Hirninfarkt, Zeitpunkt des Dialysebeginns, Nikotin- und Alkoholkonsum.

Ferner wurden die aktuellen Medikamente der Probanden erfasst: ACE-Hemmer, β -Blocker, Calcium-Antagonisten, Nitrate, Vitamine, Phosphatbinder, Acetylcysteinsäure, Erythropoetin, Eisen, HMG-CoA-Reductase-Hemmer, Thrombozytenaggregations-hemmer, Diuretika, Immunsuppressiva.

Zusätzlich wurde die Dauer der einzelnen Dialysesitzungen in Stunden und in Monaten berechnet.

Blutproben wurden am Anfang und Ende der Dialyse abgenommen und später analysiert. Hierzu gehörten: Blutbild und Elektrolyte (Natrium, Kalium, Calcium), Phosphat, Gesamteiweiß und Albumin sowie die renalen Retentionsparameter (Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure), Leberenzyme (GOT, GPT, GTT, Alkalische Phosphatase und Gesamtbilirubin), Blutfette (Cholesterin, Triglyceride, HDL, LDL, Lipoprotein A), Homocystein, Parathormon.

Die Kriterien zur Erfassung der Ereignisse waren wie folgt:

- a. Todesursache
- b. KHK (PTCA, Bypassoperation und koronarangiographisch und laborchemisch gesicherter Myokardinfarkt)
- c. pAVK (PTA / Amputation / operative Revaskularisation)
- d. ambulante und stationäre Infektionen (Pneumonien, Urogenitalinfektionen, Sepsis, Shuntinfektionen)
- e. cerebrovaskuläre Ereignisse (Hirnfarkte, Hirnblutungen)
- f. Auftreten maligner Tumorerkrankungen

Die Gefäßmessungen bei den Dialysepatienten erfolgten mittels digitaler Photoplethysmographie, HDI/Puls WaveTM Cardiovascular Profiling Instrument und SphygmoCor/PWV Blood Pressure Analysis System BPAS-1/A am Beginn und am Ende der Dialyse.

2.1. Digitale Photoplethysmographie

Die digitale Photoplethysmographie wurde mit einem Pulsoximeter (Vitaguard VG3000; getemed, Teltow) durchgeführt. Dabei wird eine Sonde (LNOP-Adult SpO₂ sensor; Masimo Corp. CA) auf die Fingerkuppe des Mittelfingers aufgeklebt. Diese Sonde enthält einen Lichtemitter und einen lichtempfindlichen Sensor. Dieser Sonde angeschlossen ist ein Darstellungs- bzw. Aufzeichnungsgerät.

(Abbildung 2.1) zeigt die Messapparatur in situ.

Die digitale Photoplethysmographie dient der Messung des digitalen Volumenpulses. Mittels eines Pulsoximeters kann hierbei die Pulswelle bei jedem Herzschlag kontinuierlich aufgezeichnet werden, ohne dass der Patient oder die Behandlung beeinträchtigt wird (Abbildung 2.2).

Die digitale Volumenpulswelle besteht aus zwei Anteilen (Abbildung 2.3), welche bereits in der Literatur beschrieben wurde (Millasseau et al., 2003):

Der initial systolische Anteil der digitalen Volumenpulswelle wird durch die voranschreitende Pulswelle bestimmt. Der spätere, diastolische Anteil der digitalen Volumenpulswelle kommt durch die Reflexion der Pulswelle in der Peripherie zustande. Diese erfolgt vorwiegend an kleinen Arterien, insbesondere der unteren Körperteile.

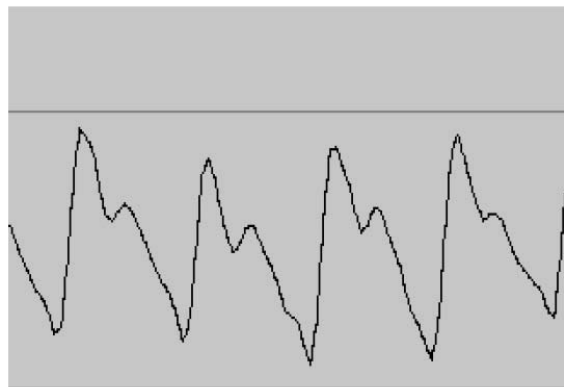
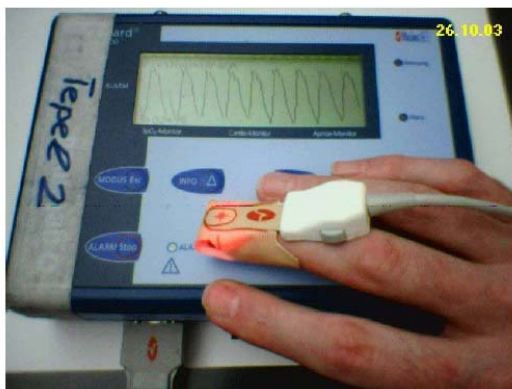


Abb.2.1. Digitale Photoplethysmographie zur Analyse digitaler Pulswellen während der Dialyse (Abu Libdeh, Dissertation Berlin, 2011)

Abb. a1

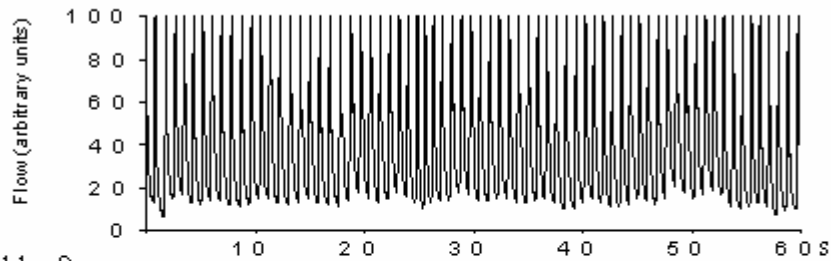


Abb. a2

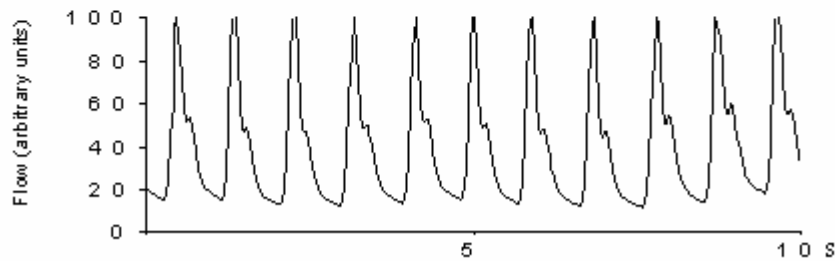


Abb. 2.2 Repräsentatives Beispiel für kontinuierliches Monitoring der Pulswelle durch digitale Photoplethysmographie. Dargestellt sind die Pulswellen, die über einen Zeitraum von 60 s. (Abb. a1) bzw. 10 Sekunden (Abb. a2) aufgezeichnet wurden.

Der Auswurf des Schlagvolumens verursacht eine Pulswelle, die über das arterielle Gefäßsystem mit Pulsgeschwindigkeit fortschreitet und an den Gefäßabgängen und Arteriolen in der Peripherie reflektiert wird.

Die Pulswelle besteht aus zwei Phasen (Abb. 2.3), eine Früh- und eine Spätphase.

Die Frühphase ist systolisch, die Spätphase diastolisch (Reflektion an den Widerstandsgefäßen) verursacht (Millasseau et al., 2003).

Das Grundprinzip dieser Technik wurde erstmals von Hertzman und Spealman 1937 beschrieben.

1993 konnten Blanc et al erstmals photoplethysmographisch gewonnene Werte computergestützt auswerten.

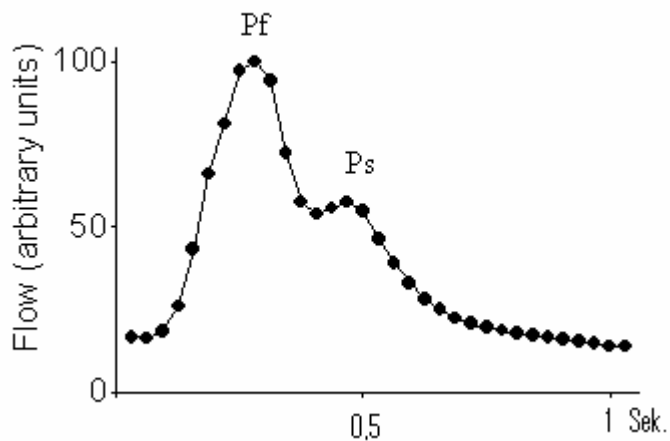


Abb.2.3. Schematische Darstellung der verschiedenen Anteile und der Messpunkte der arteriellen Pulswellen, die mittels digitaler Photoplethysmographie am Finger bestimmt werden. Die Kurve zeigt während der Frühsystole ein Maximum; Pf und Ps stellen die Maxima der reflektierten Pulswellen in der Peripherie dar.

Durch Einführung der computergestützten Aufnahme und Analyse konnten die Daten aufgenommen und bewertet werden.

Der Computer übernimmt 32 Werte pro Sekunde, welche durch das Photoplethysmographie-Gerät registriert werden und fasst diese in Episoden von 150 Sekunden zusammen.

Die statistische Analyse und Auswertung der Daten wurde mit Prism 3.0, GraphPad Software, San Diego CA, vorgenommen. Aus den Rohdaten wurde der Vascular Index berechnet und wie folgt beschrieben:

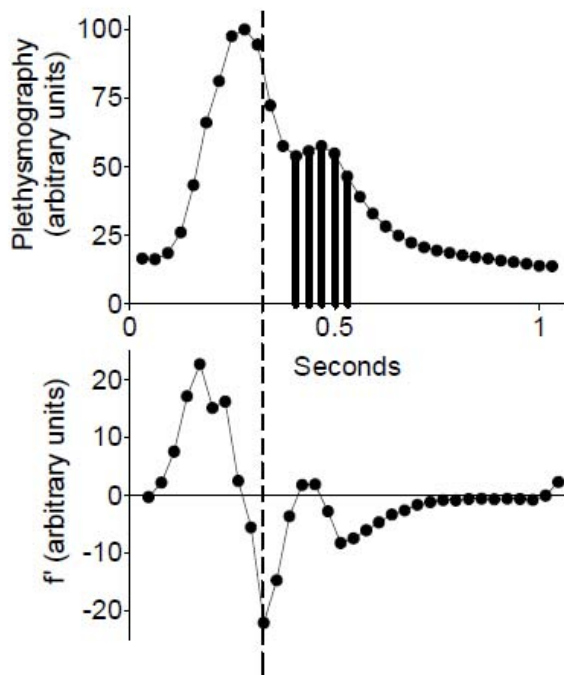


Abb.2.4. Analyse des diastolischen Anteils der Pulswelle, die mittels digitaler Photoplethysmographie gewonnen wurde. Die Pulswelle (Plethysmography, obere Abbildung) wurde durch digitale Photoplethysmographie mittels eines Pulsoximeters gemessen. Ein Sensor wird hierbei auf die Fingerkuppe geklebt. Die Plethysmographiedaten wurden mit einer Frequenz von 32 pro Sekunde gewonnen. Für jede Pulswelle wurde die erste Ableitung berechnet (f' , untere Abbildung); das lokale Minimum dieser Funktion wird automatisch ermittelt. Das lokale Minimum der ersten Ableitung entspricht dem Wendepunkt der Pulswelle. Die Mittelwerte der Daten des dritten bis siebten Punktes, die dem Wendepunkt der Pulswelle folgen, wurden bestimmt und als Reflective Index bezeichnet. In diesem Beispiel ist der Reflective Index = 53, modifiziert nach (Abraha, Dissertation Berlin. 2005).

Die Mittelwerte der Daten des dritten bis siebten Messpunktes, die dem Wendepunkt (das lokale Minimum der ersten Funktionsableitung) der Pulswelle folgen, wurden analysiert. Der prozentuale Mittelwert der maximalen Amplitude der Pulswelle wurde als Vascular Index (RI) bezeichnet.

Der Vascular Index ist ein Charakteristikum für den diastolischen Anteil an der Pulswelle.

Abb. 2.4

2.2. HDI/Pulsewave Research Cardio Vascular Profiling Instrument

Die Compliance (Dehnbarkeit) eines Gefäßes beschreibt das Verhältnis der Volumenänderung zur Druckänderung und wurde mittels eines HDI / Pulsewave research cardiovascular profiling Instrument (model CR-2000) entsprechend den Empfehlungen des Herstellers (Hypertension Diagnostics) über der A. radialis gemessen. Die Pulswellen wurden hier ebenso mittels eines Applanationstonometers abgeleitet. Aus den gemessenen Radialispulswellen und der Compliance konnten der totale periphere Widerstand und der Index der Elastizität der großen und kleinen Gefäße (C1 in ml/mmHg \times 10 und C2 in ml/mmHg \times 100) unter Berücksichtigung eines 4-Element-Windkessel-Modells bestimmt werden (Arnett et al., 2001; Finkelstein und Cohn, 1992; McVeigh et al., 1999; Rietzschel et al., 2001). Diese Werte wurden während einer Messperiode von 30 Sekunden aus den Mittelwerten der Pulswellen berechnet.

Die arterielle Steifigkeit der großen Gefäße (S1) und der kleinen Gefäße (S2) berechnen sich nach der Formel: $S1 = 10/C1$ und $S2 = 100/C2$.

2.3. Der Augmentationsindex:

Die Messung des Augmentation-Index erfolgte mittels Pulswellenmessungen über ein sogenanntes „hand held“ Applanationstonometer, das von außen auf die Arteria radialis aufgesetzt wurde.

Es wurde das Gerät SphygmoCor der Firma AtCor Medical benutzt, siehe Abb. 2.5.

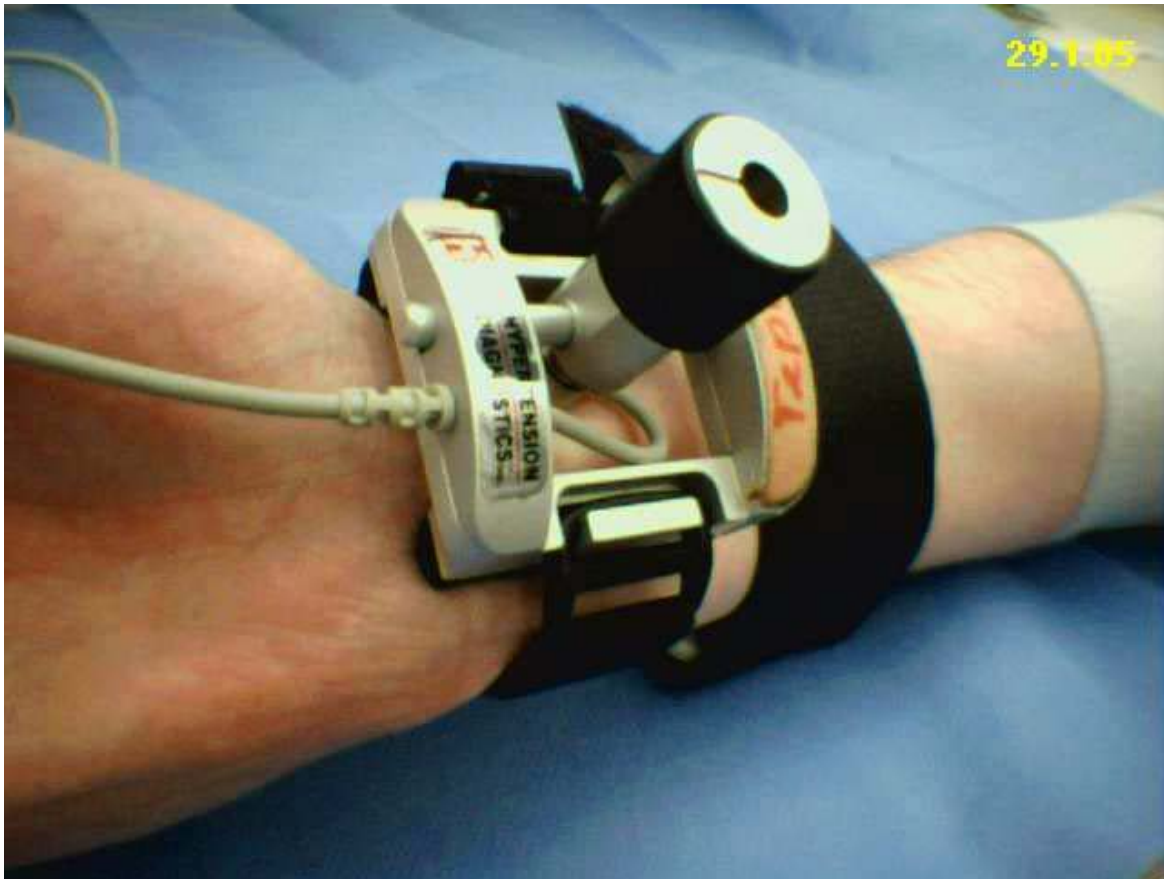


Abb. 2.5. Applanationstonometrie zur Messung der Gefäß-Compliance (Thies C, Dissertation Berlin,2011)

Für die Pulswellen-Analyse braucht man einen Sphygmographen. Das ist ein Gerät zur Bestimmung des Gefäßtonus, der sich beim Fortlaufen einer Pulswelle ändert. Das Gerät ist mit einem Computer verbunden, der den Verlauf des Blutdrucks über die Zeit aufzeichnet. Jeder Puls besteht aus zwei Pulswellen. Eine Welle (P1) ist die Fortleitung der Druckwelle, die entsteht, wenn der Herzmuskel das Blut auswirft und eine zweite Druckwelle (P2) entsteht, wenn die Pulswelle beim Übergang in die kleinen Blutgefäße und an den Bifurkationen reflektiert wird.

Der Druckunterschied ($P2-P1$) zwischen den beiden Wellen bezeichnet man als Augmentation. Er ist normalerweise negativ, weil die erste Pulswelle stärker ist als ihre Reflexion. Wenn die Arterienwand im Alter an Elastizität verliert, kann die Augmentation sinken oder sogar einen positiven Wert annehmen.

Die reflektierte Pulswelle ist dann für den Anstieg des oberen (systolischen) Blutdruckwertes zuständig. Der Computer errechnet aus dem Verlauf der Pulswellen einen so genannten Augmentationsindex.

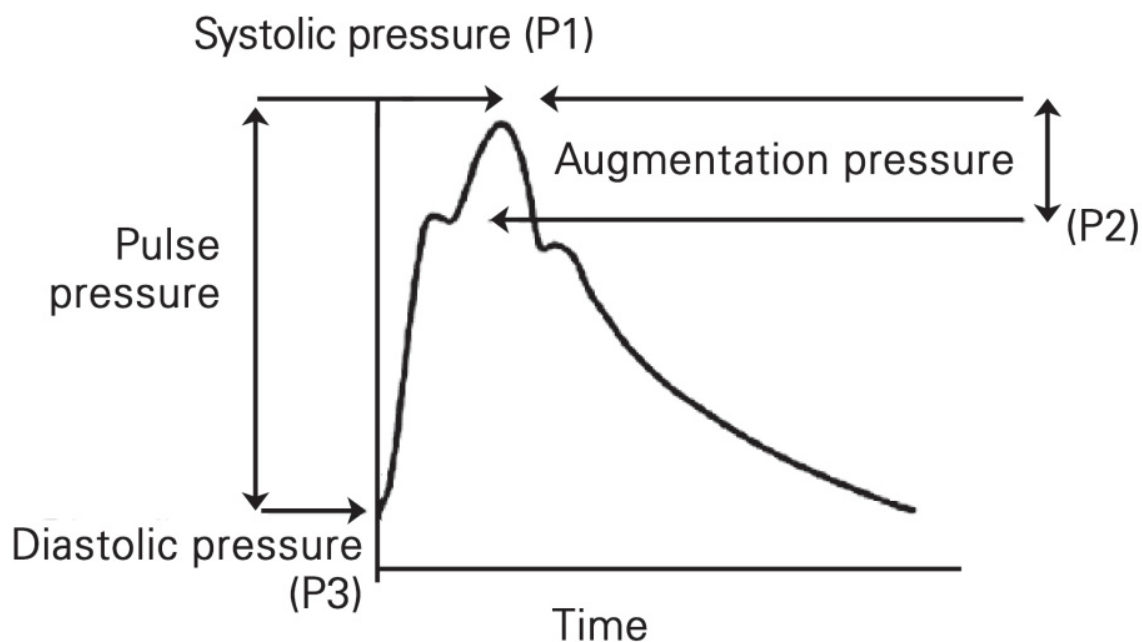
Je höher die Pulswellengeschwindigkeit ist, desto früher erscheint die reflektierte Pulswelle in der systolischen Druckkurve. Dieser Zusammenhang ist sehr wichtig für die Beurteilung des Alterungsprozesses des Herzkreislauf-Systems.

Nicht-invasive Messungen von Compliance und Augmentation Index der Aorta zeigten erhöhte Werte bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (Safar et al., 2002).

Im Alter erreicht die reflektierte Welle die Aorta in der Systole, dies führt zum Anstieg des systolischen Blutdrucks. Das hat negative Auswirkungen auf die Herzmuskelperfusion.

Der Augmentationsindex ist abhängig von Alter, Größe, Geschlecht, Herzfrequenz und Blutdruck.

Eine Abnahme der aortalen Dehnbarkeit, sowie eine Zunahme des Augmentations-Index und damit eine Erhöhung reflektierter Pulswellenanteile in der Systole gehen mit einer gesteigerten allgemeinen und kardiovaskulär bedingten Mortalität unter Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz einher (Blacher et al., 1999; London et al., 2001).



$$\text{Augmentation Index} = \text{Augmentation Pressure} / \text{Pulse Pressure}$$

Abb.2.6. Zentrale Blutdruckkurve (Aorta, Carotis) Pulsdruckkurve der Aorta ascendens Man sieht zwei systolische Gipfel, P1 und P2, der erste nimmt in seiner Ausprägung nach dem 35. Lebensjahr stetig zu. Der Augmentation Index (AIx) ergibt sich aus der Differenz zwischen P1 und P2 (ΔP), ausgedrückt in Prozent des Pulsdruckes (PP) (Laurent et al., 2006).

2.4. Statistik

Die statistischen Analysen wurden unter Verwendung von SPSS für Windows (Version 11.5; SPSS, Chicago, IL) angefertigt und mittels GraphPad Prism 3.0 0 (GraphPad Software, San Diego, CA) dargestellt.

Kontinuierliche Daten sind als Mittelwert \pm SEM aufgeführt. Die Beziehung zwischen den Hämodynamikparametern Vascular Reflektive Index RI, Arterielle Steifigkeit (S1: Arterielle Steifigkeit der großen Gefäße, S2: Arterielle Steifigkeit der kleinen Gefäße) und der Augmentationsindex (AIx) wurde unter Verwendung der Spearman- oder Pearson-Korrelation bewertet. Ein $p < 0,05$ wurde als signifikanter Unterschied gewertet.

Die Überlebenskurven wurden unter Verwendung der Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Der Mann-Whitney-Test und der Student t-Test wurden benutzt zur Analyse der nicht-parametrischen Daten.

Die Reproduzierbarkeit der Bestimmung des Vascular Reflektive Index (RI), Augmentationsindex (AIx) und der arteriellen Gefäßsteifigkeit (S1, S2) aus Volumenpuls bzw. Pulsdruckkurve wurde nach der Methode von Bland-Altman geprüft.

3. Ergebnisse

Bei 306 Patienten wurden die arterielle Gefäßsteifigkeit S1 und S2 bestimmt.

Bei 415 Patienten wurde der Vascular Reflective Index RI mittels digitaler Photoplethysmographie bestimmt.

3.1. Arterielle Gefäßsteifigkeit der großen und kleinen Gefäße (S1,S2)

Die arterielle Gefäßsteifigkeit S1 und S2 wurde bei 306 (Gruppe A) der 415 eingeschlossenen Patienten gemessen.

Die Charakterisierung, die klinischen, biochemischen Daten und das Gefäßprofil der Patienten der Gruppe A sind in den folgenden Tabellen 3.1.1., 3.1.2. und 3.2.3. aufgeführt.

Tabelle 3.1.1.

Klinische Charakterisierung der Dialysepatienten (Gruppe A):

Alter (Jahre)	62 ± 1
Mann / Frau (Anzahl)	199 / 107
Dialysedauer (Monate)	28 ± 3
Körpergewicht (kg)	77 ± 2
Körpergröße (cm)	166 ± 2
Körperoberfläche (m ²)	1,83 ± 0,01
Body Mass Index (kg/m ²)	25,1 ± 0,3
Raucher Anzahl (%)	77 (25 %)
Erkrankungen:	
Arterielle Hypertonie Anzahl (%)	204 (67 %)
Tumor, Anzahl (%)	60 (20 %)
Diabetes mellitus, Anzahl (%)	106 (34 %)
Koronare Herzkrankheit, Anzahl (%)	123 (40 %)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit, Anzahl (%)	59 (19 %)
Hirnfarkt, Anzahl (%)	36 (12 %)

Kontinuierliche Daten sind als Mittelwert ± SEM angegeben.

Tabelle 3.1.2.

Biochemische Daten der Dialysepatienten (Gruppe A) mit gemessener Gefäßsteifigkeit:

Charakteristikum	Normalwerte	Gemessene Werte
Glutamat-Oxalacetat-Transaminase / GOT (U/L)	≤ 19	27 ± 2
Glutamat-Pyruvat-Transaminase / GPT (U/L)	≤ 23	27 ± 2
Gammaglutamyltransferase / Gamma-GT (U/L)	≤ 28	82 ± 9
Alkalische Phosphatase (U/L)	≤ 170	122 ± 16
Bilirubin gesamt ($\mu\text{mol/L}$)	≤ 19	12 ± 2
Glucose (mmol/L)	$< 7,77$	10 ± 2
Cholesterin gesamt (mmol/L)	$< 6,5$	$4 \pm 0,3$
HDL-Cholesterin (mmol/L)	$> 1,0$	$1 \pm 0,2$
LDL-Cholesterin (mmol/L)	< 4	$2,5 \pm 0,1$
Triglyceride (mmol/L)	$< 2,5$	$2 \pm 0,1$
High-sensitive C-reactives Protein / HsCRP (mg/L)	< 5	45 ± 3
Parathormon (ng/L)	15-65	210 ± 17
Homocystein ($\mu\text{mol/L}$)	< 12	23 ± 1
Lipoprotein A (mg/L)	< 300	312 ± 25
Fibrinogen (g/L)	4,5	$5,3 \pm 0,2$
Ferritin ($\mu\text{g/L}$)	< 400	878 ± 90
Transferrin (mg/dL)	< 340	171 ± 170
Eisen ($\mu\text{mol/L}$)	9-29	12 ± 1
Folsäure ($\mu\text{g/L}$)	1,8-9,0	$11 \pm 2,5$
Vitamin B12 (ng/L)	200-1000	551 ± 49
Hb A1c (%)	$< 6,5$	$6 \pm 0,2$
Serum-Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)	44-97	575 ± 16
Serum-Harnstoff (mmol/L)	2-8,3	22 ± 1
Serum-Harnsäure (mmol/L)	135-482	380 ± 9
Serum-Natrium (mmol/L)	135-145	136 ± 1
Serum-Kalium (mmol/L)	3,6-5,0	$4,6 \pm 0,1$
Serum-Calcium (mmol/L)	2,2-2,6	$2,3 \pm 0,1$

Serum-Phosphat (mmol/L)	0,84-1,45	1,6 ± 0,04
Gesamt-Eiweiß (g/L)	66-83	62 ± 1
Albumin (g/L)	35-52	33 ± 0,5
Leukozyten (/nL)	3,8-10,5	9 ± 0,3
Erythrocyten (/pL)	3,9-5,7	3,4 ± 0,06
Hämoglobin/ Hb (g/dl)	12-17	10,4 ± 0,1
Hämatokrit (%)	37-52	48 ± 1
MCV (fL)	85-98	91 ± 0,5
MCH (pg)	28-34	33 ± 1,5
Thrombozyten (/nL)	140-345	234 ± 1,5

Kontinuierliche Daten sind als Mittelwert ± SEM angegeben.

Tabelle 3.1.3.

Kreislauf- und Gefäßparameter der Patientengruppe A

Systolischer Blutdruck (mmHg)	136 ± 2
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	72 ± 1
Mittlerer Blutdruck (mmHg)	98 ± 2
Pulsdruck (mmHg)	64 ± 1
Puls rate (1/Min)	77 ± 1
Herzauswurfzeit (ms)	299 ± 3
Herzschlagvolumen (mL)	63 ± 1
Schlagvolumenindex (mL/m ²)	34 ± 1
Herzzeitvolumen (L/Min)	4,6 ± 0,1
Herzindex (L/Min/m ²)	2,5 ± 0,03
C1 Index der Elastizität der großen Gefäße (mL/mmHg ^{x10})	10,4 ± 0,3
C2 Index der Elastizität der kleinen Gefäße (mL/mmHg ^{x100})	4,8 ± 0,3
S1 Arterielle Steifigkeit der gr. Gefäße (mmHg/mg ^L)	1,2 ± 0,05
S2 Arterielle Steifigkeit der kl. Gefäße (mmHg/mL)	30 ± 1
Totale peripherer Gefäßwiderstand (Dynxsec/cm ⁵)	1769 ± 51

Kontinuierliche Daten sind als Mittelwert ± SEM angegeben.

Die Daten von den 306 Patienten wurden ausgewertet und in Abhängigkeit von der arteriellen Gefäßsteifigkeit der großen und kleinen Gefäße (S1, S2), beziehungsweise in Abhängigkeit von den Medianwerten des S1 und S2 sortiert.

Die Ereignisse wurden wie folgt definiert und erfasst:

- a. Tod jeglicher Ursache
- b. KHK (PTCA, Bypassoperation, koronarangiographisch und NSTEMI)
- c. pAVK (PTA / Amputation / operative Revaskularisation)
- d. Ambulante und stationäre Infektionen (Pneumonien, Urogenitalinfektionen, Sepsis, Shuntinfektionen)
- e. Hirninfarkte
- f. Auftreten maligner Tumorerkrankungen

Tabelle 3.1.4.

Anzahl der Ereignisse bei 306 Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, aufgeteilt in 2 Gruppen unterhalb beziehungsweise oberhalb des Medianwertes der Steifigkeit der großen Gefäße S1. Der Medianwert lag bei 1,124 mL/mmHg.

S1 (n=306)	≥1,124	<1,124
Ereignisse (Pat. bezogen)	91	62
Gesamtereignisse	157	110
Verstorben	45	17
Keine weitere Dialyse	6	8
Tx	22	22
Tx-Versagen	6 (27%)	4 (18%)
Infekte	68	63
Vaskuläre Ereignisse	46	30
Infekte (Pat.-bezogen)	27	29
Vaskuläre Ereignisse (Pat.-bezogen)	19	12

Tabelle 3.1.5.

Anzahl der Ereignisse bei 306 Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, aufgeteilt in 2 Gruppen unterhalb beziehungsweise oberhalb des Medianwertes der Steifigkeit der kleinen Gefäße S2. Der Medianwert lag bei 25,641 mL/mmHg.

S2 (n=306)	≥25,641	<25,641
Ereignisse (Pat.-bezogen)	82	71
Gesamtereignisse	129	138
Verstorben	39	23
Keine weitere Dialyse	6	8
Tx	21	23
Tx-Versagen	4	6
Infekte	62	67
Vaskuläre Ereignisse	28	48
Infekte (Pat.-bezogen)	30	26
Vaskuläre Ereignisse (Pat.-bezogen)	11	20

Wir konnten feststellen, dass es bei der arteriellen Gefäßsteifigkeit der großen Arterien (S1) eine signifikante Korrelation zur Zahl der Ereignisse gab. Siehe **Abbildung 3.1. bis 3.3.** Lag die Gefäßsteifigkeit der großen Gefäße über dem Median von 1,124, dann waren 91 Ereignisse zu verzeichnen. Dagegen traten bei einer Gefäßsteifigkeit kleiner als 1,124 nur 62 Ereignisse auf. Dies ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

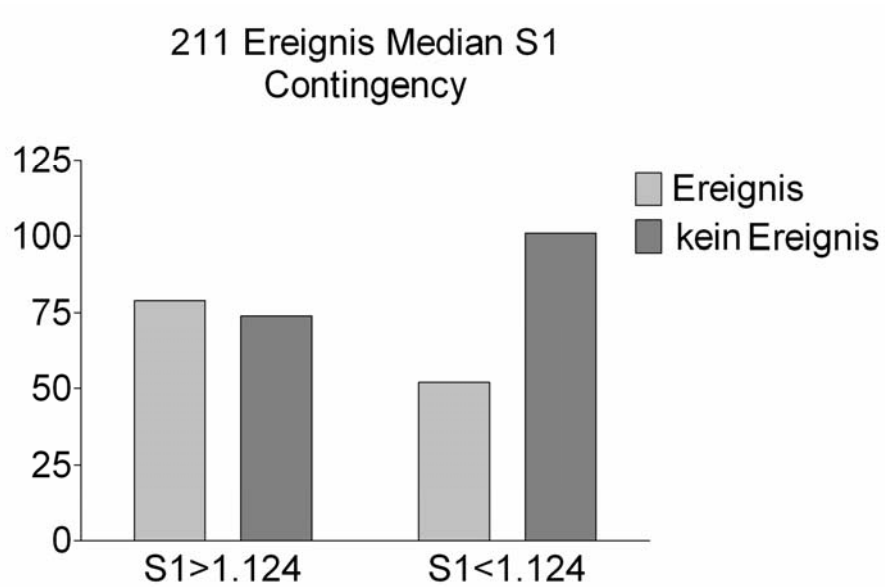


Abb. 3.1. Ereignisse aufgeschlüsselt nach der arteriellen Steifigkeit der großen Gefäße S1. Dargestellt ist die Anzahl der Patienten mit Ereignissen (helle Säulen) und ohne Ereignisse (dunkle Säulen) in Abhängigkeit zu arterieller Steifigkeit. Die Aufteilung erfolgte aufgrund des Median-Wertes der Gefäßsteifigkeit bei 306 Patienten mit dialysepflichtigen Niereninsuffizienzen.

212 Ereignis Median S1

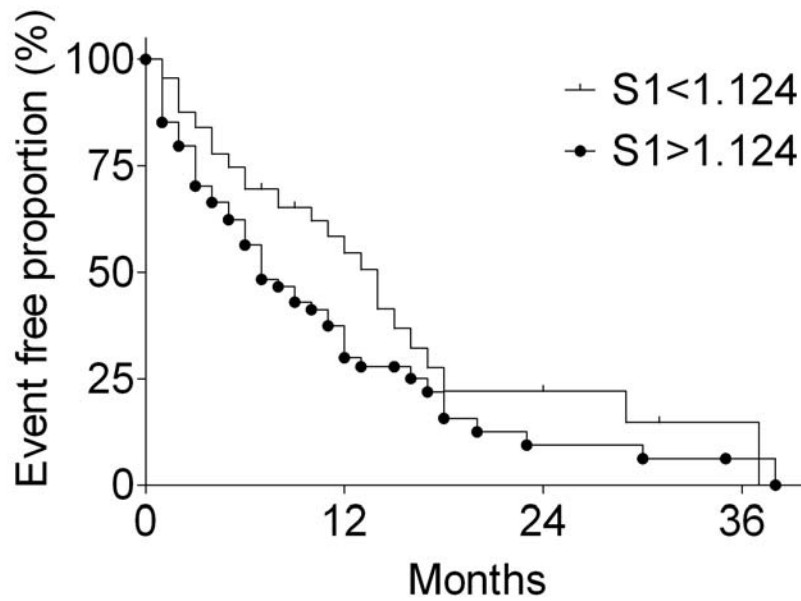


Abbildung 3.2. Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit von der arteriellen Steifigkeit der großen Gefäße S1. Dargestellt sind die Überlebensraten in Abhängigkeit von der Gefäßsteifigkeit kleiner bzw. größer oder gleich des Medianwertes von 1.242 mmHg/mL bei 306 Patienten mit dialysepflichtigen Niereninsuffizienzen.

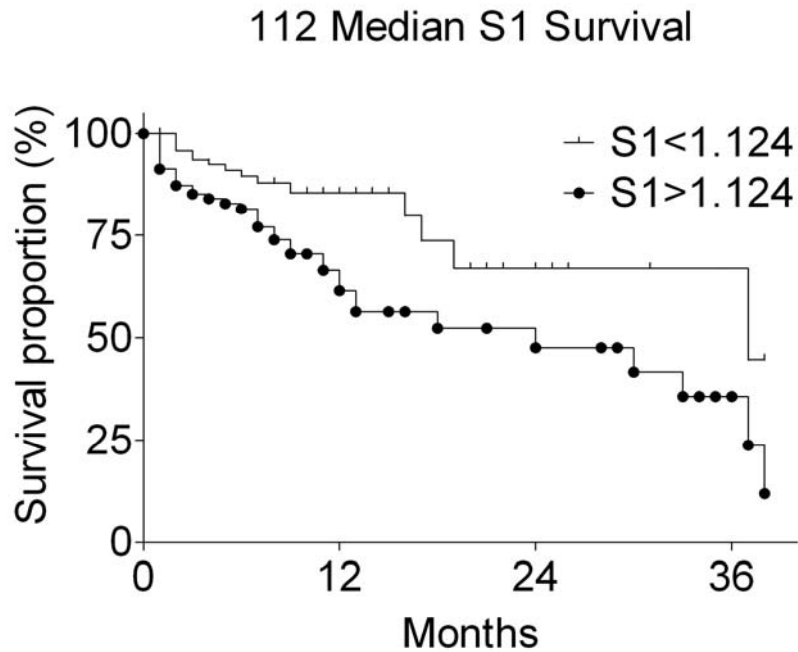


Abb. 3.3. : Kaplan-Meier Analyse für das Überleben in Abhängigkeit der arteriellen Steifigkeit S1. Dargestellt sind die Überlebensraten in Abhängigkeit von der Gefäßsteifigkeit kleiner bzw. größer oder gleich des Medianwertes von 1.242 mmHg/ mL bei 306 Patienten mit dialysepflichtigen Niereninsuffizienzen.

Bei der arteriellen Gefäßsteifigkeit der kleinen Gefäße (S2) haben wir keine signifikante Korrelation zur Zahl der Ereignisse festgestellt. 82 Patienten, die über dem Medianwert von S2 lagen ($\geq 25,641$), wiesen Ereignisse auf, aber auch bei Patienten mit niedrigen Werten ($S2 < 25,641$) waren bei 71 Patienten Ereignisse zu verzeichnen.

222 Ereignis Median S2 Survival

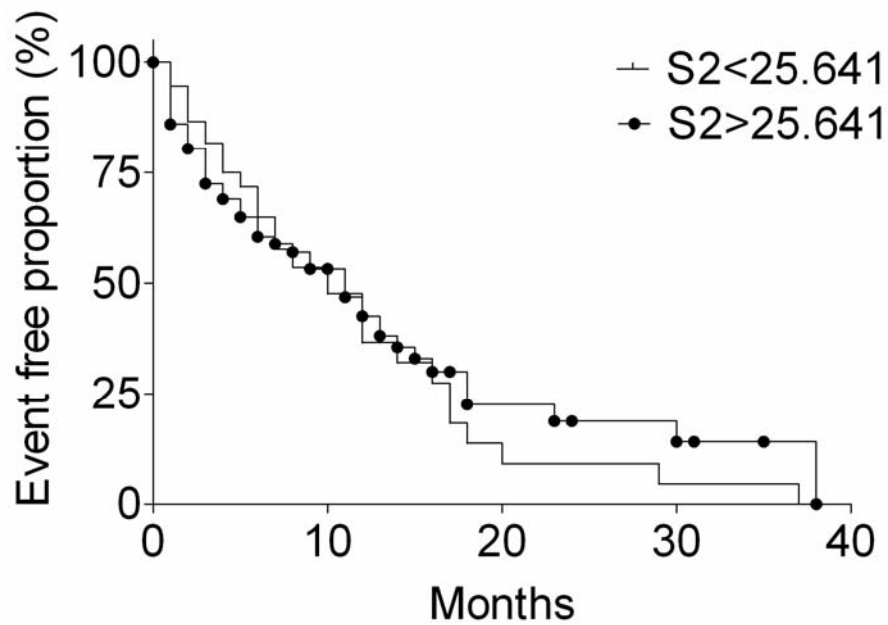


Abb. 3.4. Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit von der Gefäßsteifigkeit der kleinen Gefäße S2. Dargestellt ist die Überlebensrate in Bezug auf die Gefäßsteifigkeit kleiner bzw. größer oder gleich des Medianwertes von 25,641mmHg/mL bei 306 Patienten mit dialysepflichtigen Niereninsuffizienzen.

3.2. Vasculärer Reflectiver Index (RI):

Patientengruppe B

Bei den gesamten eingeschlossenen Kohorte (415 Patienten), genannt Patientengruppe B, bei der der vasculäre reflective Index RI gemessen wurde, war die Charakterisierung der Patienten wie in der folgenden Tabelle beschrieben.

Tabelle 3.2.1.

Klinische Charakterisierung der Patientengruppe B. Der systolische und der diastolische Blutdruck wurden unmittelbar vor Dialysebeginn gemessen.

Charakteristikum

Alter (Jahre)	64 ± 1
Mann / Frau	263 / 152
Dialysedauer (Monate)	31 ± 3
Körpergewicht (kg)	76 ± 1
Körpergröße (cm)	166 ± 1
Körperoberfläche (m ²)	1,83 ± 0,01
Body Mass Index (kg/m ²)	25 ± 0,3
Raucher Anzahl (%)	95 (23 %)
Alkohol Anzahl (%)	29 (7 %)
Bluthochdruck Anzahl (%)	249 (68 %)
Tumor Anzahl (%)	46 (11 %)
Diabetes mellitus Anzahl (%)	145 (35 %)
KHK Anzahl (%)	162 (39 %)
pAVK Anzahl (%)	71 (17 %)
Insult Anzahl (%)	46 (11 %)

Kontinuierliche Daten sind als Mittelwert ± SEM angegeben.

Tabelle 3.2.2.

Laborchemische Charakterisierung der Patientengruppe B.

Charakteristikum

Glutamat-Oxalacetat-Transaminase / GOT (U/L)	35 ± 6
Glutamat-Pyruvat-Transaminase / GPT (U/L)	30 ± 3
Gammaglutamyltransferase / Gamma-GT (U/L)	97 ± 12
Alkalische Phosphatase (U/L)	123 ± 16
Bilirubin gesamt (µmol/L)	14 ± 2
Glucose (mmol/L)	10 ± 2
Cholesterin gesamt (mmol/L)	4,3 ± 0,1
High density lipoprotein / HDL-Cholesterin (mmol/L)	1,1 ± 0,03
Low density lipoprotein / LDL-Cholesterin (mmol/L)	2,5 ± 0,1
Triglyceride (mmol/L)	2 ± 0,1
High-sensitive C-reactives Protein / HsCRP (mg/L)	49 ± 3
Parathormon (ng/L)	214 ± 17
Homocystein (µmol/L)	23 ± 1
Lipoprotein A (mg/L)	324 ± 27
Fibrinogen (g/L)	14,5 ± 9
Ferritin (µg/L)	931 ± 99
Transferrin (mg/dL)	176 ± 174
Eisen (µmol/L)	13 ± 1
Folsäure (µg/L)	11 ± 2,5
Vitamin B12 (ng/L)	569 ± 48
Hb A1c (%)	6,1 ± 0,1
Serum-Kreatinin (µmol/L)	594 ± 15
Serum-Harnstoff (mmol/L)	23 ± 1
Serum-Harnsäure (mmol/L)	386 ± 8
Serum-Natrium (mmol/L)	136,3 ± 0,3
Serum-Kalium (mmol/L)	4,7 ± 0,1
Serum-Calcium (mmol/L)	2,3 ± 0,02

Serum-Phosphat (mmol/L)	1,64 ± 0,04
Gesamt-Eiweiß (g/L)	62 ± 1
Albumin (g/L)	33 ± 0,5
Leukozyten (/nL)	9,4 ± 0,4
Erythrocyten (/pL)	3,4 ± 0,04
Hämoglobin/ Hb (g/dl)	10,4 ± 0,1
Hämatokrit (%)	48 ± 1
Mean corpuscular volume / MCV (fL)	91 ± 0,5
Mean corpuscular haemoglobin / MCH (pg)	32 ± 1,5
Thrombozyten (/nL)	231 ± 5,4

Kontinuierliche Daten sind als Mittelwert ± SEM angegeben.

Durch Bestimmung des vasculären reflektiven Index bei den 415 Patienten wurde die Korrelation zu Auftreten von Ereignissen ermittelt, die Verteilung war wie folgt dargestellt:

Tabelle 3.2.3.

Anzahl der Ereignisse bei 415 Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, aufgeteilt in 2 Gruppen unterhalb beziehungsweise oberhalb des Medianwertes vaskulär reflektiver Index RI. Der Medianwert lag bei 32,5, bei 5 Patienten hat sich der Medianwert wiederholt.

RI (n=415)	≥32,5	<32,5
Ereignisse (Pat.-bezogen)	130	97
Gesamtereignisse	224	165
Verstorbene Patienten	56	43
Keine weitere Dialyse	5	11
Tx	35	27
Tx-Versagen	9	5
Infekte	122	73
Vaskuläre Ereignisse	39	40
Infektionen (Pat.-bezogen)	50	34
vaskuläre Ereignisse (Pat.-bezogen)	23	19

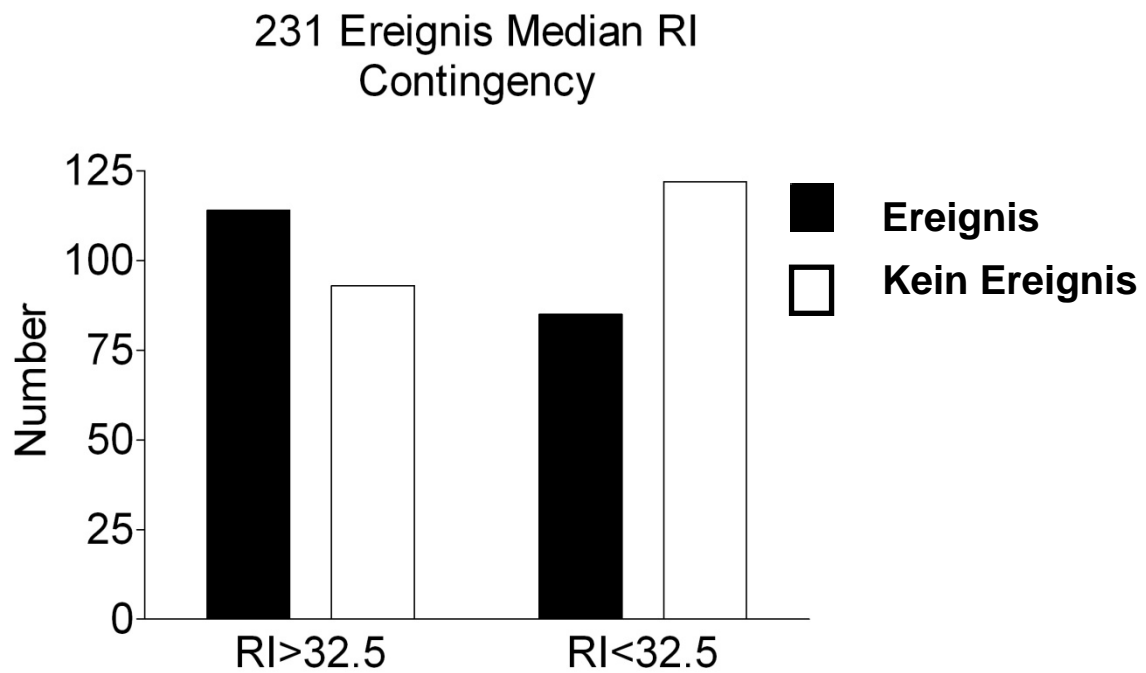


Abb. 3.5. Korrelation der Ereignisse zum reflectiven Index RI. Dargestellt sind die Anzahl der Patienten mit Ereignissen (gefüllte Säulen) und der Patienten ohne Ereignisse (offene Säulen) in Abhängigkeit zum reflectiven Index. Die Aufteilung erfolgte aufgrund des Median-Wertes des reflectiven Index bei 415 Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz.

231 Ereignis Median RI Survival

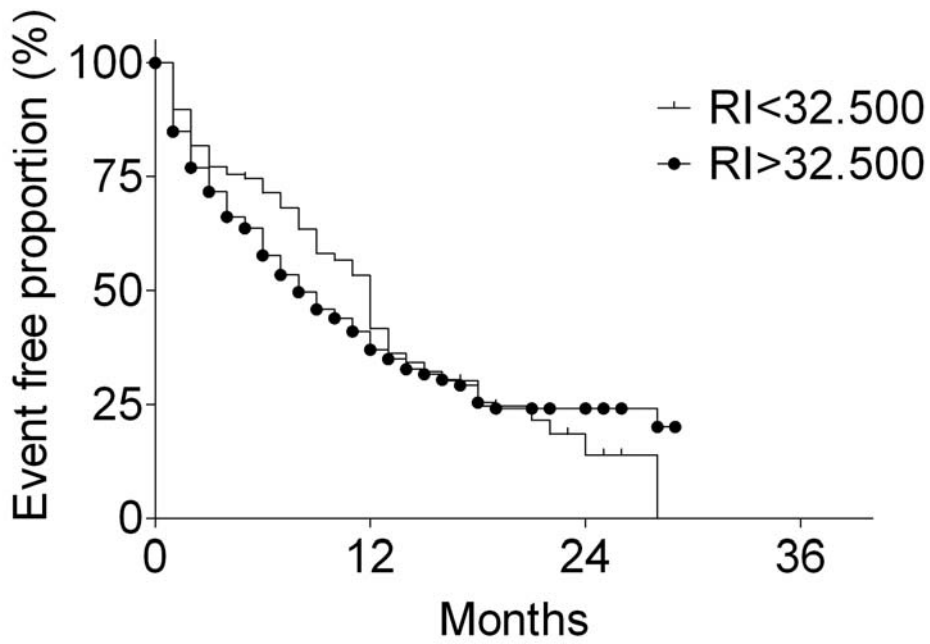


Abb. 3.6. Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit vom reflectiven Index. Dargestellt sind die Überlebensraten in Bezug auf den RI-Wert kleiner bzw. größer oder gleich des Medianwertes von 32,5 mmHg/mL bei 415 Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz.

3.3. C-reaktives Protein (CRP)

Patientenzahl 265 von 306

CRP

Der Medianwert lag bei 27,3

Tabelle 3.3.1.

Anzahl der Ereignisse bei 265 Patienten von 306 mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, aufgeteilt in 2 Gruppen unterhalb, beziehungsweise oberhalb des Medianwertes C reaktives Protein CRP. Der Medianwert lag bei 27,3.

CRP (n=265)	≥27,3	<27,3
Ereignisse (Pat.-bezogen)	69	69
Gesamtereignisse	124	113
Verstorben	23	33
Keine weitere Dialyse	9	1
Tx	24	10
Tx-Versagen	3	4
Infekte	67	45
Vaskuläre Ereignisse	30	31
Infekte (Pat.-bezogen)	26	24
Vaskuläre Ereignisse (Pat.-bezogen)	18	11

51 Contingency CRP

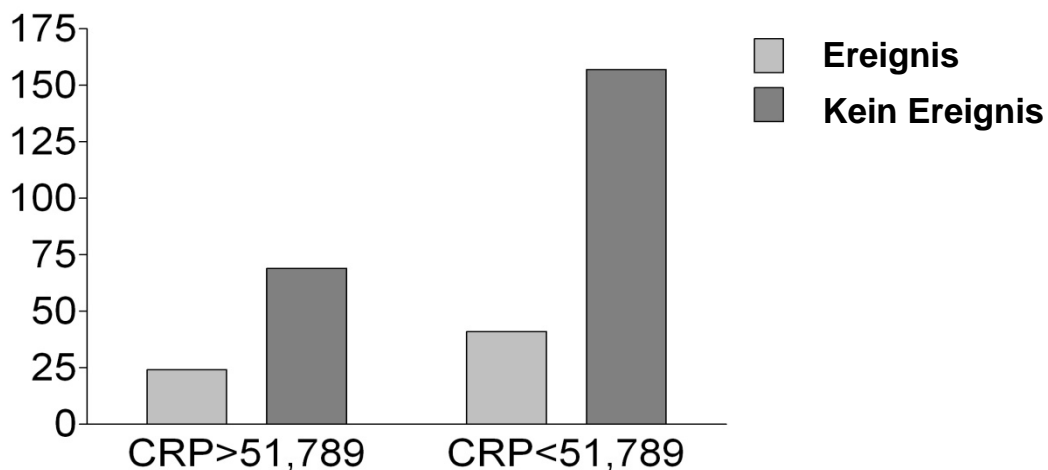


Abb. 3.7. Ereignisse in Korrelation zu Höhe des C-reaktiven Proteins. Dargestellt sind die Anzahl der Patienten ohne Ereignisse (dunkle Säulen) und Patienten mit Ereignissen (helle Säulen) in Abhängigkeit zum CRP- Wert. Die Aufteilung erfolgte aufgrund des Median-Wertes des CRP von 51.789 bei 415 Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz.

4. Diskussion:

4.1. Arterielle Steifigkeit (Arterielle Gefäßsteifigkeit)

Die Messung der Gefäßwandelastizität oder Gefäßsteifigkeit ist sehr komplex aufgrund der unterschiedlichen Zusammensetzung der Arterienwandungen bei elastischen Arterien, muskulären Arterien und Arteriolen.

Durch die Pulswellenanalyse kann die Gefäßsteifigkeit bestimmt werden.

Mit Hilfe eines Gerätes HDI/Pulswave research cardiovascular profiling instrument (model CR-2000) konnte der Index der Elastizität der großen und kleinen Gefäße (C1 und C2) bestimmt werden.

Die arterielle Steifigkeit der großen und der kleinen Gefäße (S1 und S2) kann man berechnen nach der Formel: $S1 = 10/C1$ und $S2 = 100/C2$.

Charakteristische Befunde bei Patienten mit dialysepflichtigen Niereninsuffizienzen sind arteriosklerotische Gefäßveränderungen durch Kollagenvermehrung, Umbauprozesse und verminderte Gefäßelastizität durch Elastinmangel.

Die kardiovaskuläre Mortalität steht in enger Beziehung zu strukturellen und funktionellen Veränderungen der arteriellen Gefäßwand (Asmar, 1995) (O'Rourke, 1995).

Der PP(pulse pressure) wird direkt von der Gefäßdehnbarkeit beeinflusst. (Marchais et al., 1993).

Wir konnten in dieser Arbeit zeigen, dass dieses nicht invasive Messverfahren einen prädiktiven Wert bezüglich des Auftretens von Ereignissen hat und somit eine effektive Methode zur Einschätzung solcher Ereignisse und der Mortalität bei Dialysepatienten ist.

Die arterielle Gefäßsteifigkeit der großen Arterien (S1) zeigte sich eine signifikante Korrelation zum Auftreten von Ereignissen.

Einflussfaktoren auf die arterielle Gefäßsteifigkeit und Pulswellenreflexionen

Pulsdruck:

Eine Reduktion des Pulsdrucks unter der Hämodialysebehandlung reduziert Hospitalisierungsrate und Mortalität (Inrig, 2009).

Bei Dialysepatienten, die einen Schlaganfall entwickelten, war der Pulsdruck höher als bei Patienten ohne Schlaganfall.

Interessanterweise waren die Blutdruckwerte bei den Patienten mit und ohne Schlaganfall nicht unterschiedlich (Sozio, 2009).

Niereninsuffizienz:

Bei der Niereninsuffizienz kommt es zum Anstieg der Konzentration von Retentionsstoffen im Blut, dies führt zu Einlagerungen in der Gefäßwand, welche wiederum zu steifen Gefäßen führen. (London GM, 1990).

Diabetes mellitus:

Bei dem Diabetes mellitus kommt es zur Hyperglykämie, dies führt zu nichtenzymatischer Glykosylierung der Matrixpotine, die eine arterielle Gefäßsteifigkeit verursachen.

Arterieller Hypertonus:

Der erhöhte Blutdruck führt zu Erhöhung der Gefäßwandspannung, welche zur Erhöhung der arteriellen Gefäßsteifigkeit führt (McDonald's, 2005).

Ein vermehrter Volumenentzug reduziert den Blutdruck. Da durch Volumenentzug der systolische Blutdruck mehr reduziert wird, als der diastolische Blutdruck, resultiert daraus ein verminderter Pulsdruck mit potentielltem Überlebensvorteil für die Patienten (Agarwal, 2009).

Alter:

Im Alter kommt es zur Verringerung des Elastin-Gehaltes in den großen Arterien. Dieses wird durch Kollagen mit weniger elastischen Eigenschaften ersetzt.

Das führt zu stärkeren Pulsationen. Auch bei der Entzündungsreaktion und Wundheilung kommt es zum Ersatz von Elastin durch Kollagen. Dies führt durch die entstehende Narbenkontraktion zur Verschlechterung der Mikrozirkulation.

Hauptsächlich sind die Nieren und das Gehirn von dieser Veränderung betroffen. Es konnten Zusammenhänge zwischen einer erhöhten Gefäßsteifigkeit und der subcorticalen Enzephalopathie (Ohmine, 2008) und dem Schlaganfallrisiko (Laurent, 2003) sowie dem Demenzrisiko (Waldstein, 2008) nachgewiesen werden. Ebenso bestehen Assoziationen zwischen einer erhöhten arteriellen Gefäßsteifigkeit und einer vermehrten Albuminausscheidung, sowie einer verminderten Kreatininclearance (Hermans, 2007).

Körpergröße:

Da die Pulswellenreflexion ein wichtiger Anteil des aortalen systolischen Blutdruckes determiniert und die Körpergröße die Distanz zu den Reflektionsorten bestimmt, ist die Körpergröße invers mit dem Augmentationsindex assoziiert.

Eine geringere Körpergröße ist ein Risikofaktor für koronare Ereignisse, für eine intrazerebrale Blutung (Zia, 2006), für einen Schlaganfall und die Gesamtmortalität (Song, 2003).

Die kardiovaskuläre Mortalität ist die häufigste Todesursache bei Dialysepatienten.

Sie ist 10 bis 20mal höher als bei solchen Patienten in der allgemeinen Bevölkerung (De Jager, 2009).

4.2. Vaskulärer Index (RI)

Die digitale Photoplethysmographie als Methode der kontinuierlichen Analyse der Pulswelle während einer Hämodialysebehandlung stellt einen wesentlichen Fortschritt beim Monitoring der Hämodynamik bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz dar. Mit dem neu entwickelten Auswerte-Algorithmus war es erstmalig möglich, den diastolischen Anteil der Volumenpulswelle mit dem neu definierten Vascular Index genau zu erfassen. Wie in der Literatur beschrieben, entsteht der diastolische Anteil der digitalen Volumenpulswelle vorwiegend durch die Reflexion der Pulswelle in der Peripherie, wahrscheinlich vorwiegend an die Bifurkationen und kleinen Arterien, insbesondere der unteren Körperabschnitte (Millasseau et al., 2003).

Bei Patienten mit höherem Vaskulär Index RI kam es zu mehr Ereignissen und höheren Mortalitätsraten, ebenfalls zu mehr Nierentransplantationen und mehr Transplantationsversagen. Der RI-Wert gilt als ein Maß für den Gefäßtonus und Indikator für Gefäßwandveränderungen, wie z.B. bei dem arteriellen Hypertonus.

4.3. Infektionen und CRP

In unserer Studie kam es zum vermehrten Auftreten von Infektionen.

Die dialysepflichtigen, niereninsuffizienten Patienten haben eine Immunschwäche. Dadurch kommt es meistens zu keinen klinischen Symptomen, so dass eine Diagnosestellung und entsprechende Therapie erschwert ist.

Die Infektion ist die dritthäufigste Todesursache bei Dialysepatienten, ältere Patienten sterben doppelt so häufig wie jüngere Patienten (Geberth und Nowack, 2011).

Die Ursache für die Immunschwäche ist die Urämie, die zur Beeinträchtigung der zellulären Immunabwehr führt oder der Verbrauch von Immunsystembestandteilen wie Immunglobulinen an der Dialysemembran.

Der Diabetes mellitus ist eine häufige Begleiterkrankung vor und nach Nierentransplantationen und kann eine Infektion begünstigen (Fabrizi et al., 2005) (Hergesell, 2003).

In den letzten Jahren finden sich zunehmend Hinweise, dass Infektionen eine größere Rolle bei dialysepflichtigen niereninsuffizienten Patienten spielen als bisher angenommen (Foley et al 2004). Die Hämodialyse kann die Funktion der Niere nicht vollständig ersetzen

5. Zusammenfassung

Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz haben eine erheblich gesteigerte Morbidität und Mortalität. Zur Charakterisierung der Gefäßelastizität wurde die Gefäßsteifigkeit mittels einer nicht-invasiven Gefäßmessmethode bestimmt.

Ziel der Untersuchungen war es, den Zusammenhang zwischen Gefäßveränderungen und dem Auftreten von Ereignissen wie Tod, koronarer Herzerkrankung peripherer arterieller Verschluss-Krankheit, Hirninfarkt, Infektionen und Tumoren der Mortalität bei niereninsuffizienten Patienten aufzuklären.

Die Gefäßmessungen wurden bei 415 Patienten durchgeführt. Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz hatten signifikant höhere Werte für die Gefäßsteifigkeit der großen Gefäße (S1) verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe.

Es besteht eine Assoziation zwischen dem Ausmaß der Gefäßsteifigkeit der großen Gefäße (S1) bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz und kardiovaskulären Ereignissen.

Der Parameter für Infektionen, nämlich der Wert für C-reaktives Protein, hatte eine signifikante Assoziation mit kardiovaskulären Ereignissen.

6. Literaturverzeichnis

Abraha, Jerome, Messung der Gefäßeigenschaften bei Patienten mit Nierenersatztherapie, Dissertation Berlin 2005.

Abu Libdeh, Nicht-invasive Bestimmung von Gefäßwandeigenschaften bei Patienten mit arterieller Hypertonie und chronischer Niereninsuffizienz während der Nacht im Vergleich zu Normotonikern, Dissertation 2011

Agarwal R. Volume-associated ambulatory blood pressure patterns in hemodialysis patients. *Hypertension* 54:241-247, 2009

Arici M and Walls J. End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: Is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int.* 2001; 59(2):407-414.

Arnett DK, Glasser SP, McVeigh G, Prineas R, Finklestein S, Donahue R, Cohn JN, Sinaiko A. Blood pressure and arterial compliance in young adults: the Minnesota Children's Blood Pressure Study. *Am J Hypertens.* 2001; 14(3):200-205.

Asmar R, Benetos A, London G, Hugue C, Weiss Y, Topouchian J, Laloux B, Safar M. Aortic distensibility in normotensive, untreated and treated hypertensive patients. *Blood Press* 1995;4(1):48-54.

Baulmann J, Nürnberger J, Slany J, Schmieder R, Schmidt-Trucksäss A, Baumgart D, Cremerius P, Hess O, Mortensen K, Weber T. Arterial stiffness and pulse wave analysis. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2010; 135 (Suppl 1:4-14).

Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation.* 1999;99:2434-2439.

Blake GJ and Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res.* 2001;89(9):763-771.

Blanc VF, Haig M, Troli M, Sauvé B. Computerized photo-plethysmography of the finger. *Can J Anaesth* 1993; 40(3): 271-278.

De Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dijk PC, Tomas LM, Ansell D, Collart F, Finne P, Heaf JG, De Meester J, Wetzels JF, Rosendaal FR, Dekker FW. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA*, 2009 Oct 28;302(16):1782-9.

Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Aspelund T, Danesh J, Gudnason V. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. *BMJ*. 2010 Sep 30;341:c4986. doi: 10.1136/bmj.c4986.

Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Kanwal F, Dulai G. Post-transplant diabetes mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation: meta-analysis of clinical studies. *Am J Transplant* 2005;5(10): 2433–2440

Fath R. Periphere arterielle Verschlusskrankheit: Es besteht Handlungsbedarf Dtsch Arztebl 2012; 109(5): A-205 / B-180 / C-180

Finkelstein SM, Cohn JN. First- and third-order models for determining arterial compliance. *J Hypertens Suppl.* 1992;10:11-14.

Foley RN, Guo H, Snyder JJ, Gilbertson DT, Collins AJ. Septicemia in the United States dialysis population, 1991-1999. *JASN* 2004;15(4):1038-1045.

Fox CS, Muntner P, Chen AY, Alexander KP, Roe MT, Cannon CP, Saucedo JF, Kontos MC, Wiviott SD. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation.* 2010;26;121(3):357-65.

Garg P, Charytan DM, Novack L, Cutlip DE, Popma JJ, Moses J, Leon MB, Schofer J, Breithardt G, Schampaert E, Mauri L. Impact of moderate renal insufficiency on restenosis and adverse clinical events after sirolimus-eluting and bare metal stent implantation (from the SIRIUS trials). *Am J Cardiol.* 2010 Nov 15;106(10):1436-42.

Geberth S. und Nowack R: Praxis der Dialyse, 1. Auflage, Springerverlag Berlin Heidelberg, 2011.

Giacco F and Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res.* 2010 Oct 29;107(9):1058-70.

Graziani G, Finazzi S, Mangiarotti R, Como G, Fedeli C, Oldani S, Morganti A, Badalamenti S. Different cardiovascular responses to hemodialysis-induced fluid depletion and blood pressure compliance. *J Nephrol.* 2010 Jan-Feb;23(1):55-61.

Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, Wiebe N, Tonelli M. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA.* 2010 Feb 3;303(5):423-9.

Hergesell O and Zeier M. Underdiagnosis of diabetes mellitus in chronic dialysis patients on the renal transplant waiting list. *Transplant Proc.* 2003 Jun;35(4):1287-9.

Hermans MM, Henry R, Dekker JM, Kooman JP, Kostense PJ, Nijpels G, Heine RJ, Stehouwer CD. Estimated glomerular filtration rate and urinary albumin excretion are independently associated with greater arterial stiffness - the Hoorn study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1942–1952.

Hertzman AB and Spealman CR. Observations on the finger volume pulse recorded photo-electrically. *Am J Physiol* 1937; 119: 334-5.

Inrig JK, Patel UD, Toto RD, Reddan DN, Himmelfarb J, Lindsay RM, Stivelman J, Winchester JF, Szczech LA. Decreased pulse pressure during hemodialysis is associated with improved 6-month outcomes *Kidney Int* 76(10):1098-1107. Epub 2009

John Danesh M.B., Jeremy G. Wheeler, Gideon M., Hirschfield, Shinichi Eda, Gudny, Eiriksdottir, Ann Rumley, Gordon D.O. Lowe, Mark B. Pepys, Vilmundur Gudnason. C-Reactive Protein and Other Circulating Markers of Inflammation in the Prediction of Coronary Heart Disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1387-1397.

Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN, DeLong ER, Coladonato JA, Szczech LA, Lazarus JM, Owen WF Jr. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA*. 2002;287(12):1548-1555.

Küçüköylü S und Rump LC. Arterielle Hypertonie als Progressionsfaktor der chronischen Niereninsuffizienz. *Der Nephrologe* 2012;7:18-27

Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27(21): 2588–605.

Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34: 1203–1206.

London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension*. 2001;38:434–438.

London GM, Marchais SJ, Safar ME, Genest AF, Guerin AP, Metivier F, Chedid K, London AM. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int*. 1990 Jan;37(1):137-142.

Mann J: Cardiovascular risk and renal failure. *Dtsch Med Wochenschr*. 2004 Nov 12;129(46):2479-81.

Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B, Delavaud G, London GM. Arterial compliance and blood pressure. *Drugs*. 1993;46:82-87.

McDonald's Blood experimental and clinical principles. 5th edition. London, UK: Hodder Arnold; 2005.

McVeigh GE, Bratteli CW, Morgan DJ, Alinder CM, Glasser SP, Finkelstein SM, Cohn JN. Age-related abnormalities in arterial compliance identified by pressure pulse contour analysis: aging and arterial compliance. *Hypertension*. 1999;33:1392-1398.

Mehnert H. Diabetes gestern, heute, morgen. *Kompodium Diabetes* 2006;1:6-8.

Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM, Chowienczyk PJ. The vascular impact of aging and vasoactive drugs: comparison of two digital volume pulse measurements. *Am J Hypertens.* 2003;16(6):467-472.

Morel O, El Ghannudi S, Jesel L, Radulescu B, Meyer N, Wiesel ML, Caillard S, Campia U, Moulin B, Gachet C, Ohlmann P. Cardiovascular mortality in chronic kidney disease patients undergoing percutaneous coronary intervention is mainly related to impaired P2Y12 inhibition by clopidogrel. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jan 25;57(4):399-408.

Nakagawa T, Segal M, Croker B, Johnson RJ. A breakthrough in diabetic nephropathy: the role of endothelial dysfunction. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Oct;22(10):2775-7. Epub 2007 Jun 25.

Nichols W.W. and O'Rourke M.F.: *McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles.* 5th edition, Hodder Arnold, London, 2005.

Nürnberg J. u. T. Philipp Moderne antihypertensive therapie im Licht der arteriellen Gefäßfunktion *Dtsch Med Wochenschr.*; 131:2610-2615., 2006

Ohmine T, Miwa Y, Yao H, Yuzuriha T, Takashima Y, Uchino A, Takahashi-Yanaga F, Morimoto S, Maehara Y, Sasaguri T. Association between arterial stiffness and cerebral white matter lesions in community-dwelling elderly subjects. *Hypertens Res.* 2008 Jan;31(1):75-81.

O'Rourke MF and Gallagher DE: Pulse wave analysis. *J Hypertens Suppl.* 1996 Dec;14(5):S147-57.

O'Rourke M: Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension.* 1995 Jul;26(1):2-9.

Quack I and Rump LC: Kidney and hypertension. *Internist (Berl)* 50(4):410–422.

QuaSi-Niere-Bericht 2006/2007: Nierenersatztherapie in Deutschland. Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland, QuaSi-Niere gGmbH 2008, ISBN 3-9809996-3-7.

Rajagopalan S, DelleGrottaglie S, Furniss AL, Gillespie BW, Satayathum S, Lameire N, Saito A, Akiba T, Jadoul M, Ginsberg N, Keen M, Port FK, Mukherjee D, Saran R. Peripheral arterial disease in patients with end-stage renal disease: observations from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Circulation.* 2006 Oct 31;114(18):1914-22. Epub 2006 Oct 23.

Rietzschel ER, Boeykens E, De Buyzere ML, Duprez DA, Clement DL. A comparison between systolic and diastolic pulse contour analysis in the evaluation of arterial stiffness. *Hypertension.* 2001;37:15-22.

Ritz E, Rychlík I, Locatelli F, Halimi S. End-stage renal failure in type 2 diabetes: A medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis.* 1999 Nov;34(5):795-808.

Rump LC, Amann K, Orth S, Ritz E. Sympathetic overactivity in renal disease: a window to understand progression and cardiovascular complications of uraemia? *Nephrol Dial Transplant.* 2000 Nov;15(11):1735-8.

Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, London GM. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2002;39:735-738.

Song YM, Smith GD, Sung J. Adult height and cause-specific mortality: a large prospective study of South Korean men. *Am J Epidemiol*. 2003 Sep 1;158(5):479-85.

Sozio SM, Armstrong PA, Coresh J, Jaar BG, Fink NE, Plantinga LC, Powe NR, Parekh RS. Cerebrovascular disease incidence, characteristics, and outcomes in patients initiating dialysis: the choices for healthy outcomes in caring for ESRD (CHOICE) study. *J Kidney Dis* 54:468-477, 2009

Tepel M, Echelmeyer M, Orié NN, Zidek W. Increased intracellular reactive oxygen species in patients with end-stage renal failure: effect of hemodialysis. *Kidney Int*. 2000;58(2):867-872.

Tepel M, Oxidative stress - does it play a role in the genesis of essential hypertension and hypertension of uremia? *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(8):1439-1442.

Tepel M, van der Giet M, Statz M, Jankowski J, Zidek W. The antioxidant, acetylcysteine, reduces cardiovascular events in patients with end-stage renal failure: a randomized controlled trial. *Circulation*. 2003;107(7):992-995.

Thies C, Die nicht invasiv gemessene Gefäßsteifigkeit ist ein Prädiktor für die Mortalität bei Dialysepatienten, Dissertation 2011

Tomson CR: Blood pressure and outcome in patients on dialysis. *Lancet* 2009 Mar 21;373(9668):981-2. Epub 2009 Feb 25.

U S Renal Data System, USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2011.

van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, de Jong P, Gansevoort RT; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Gansevoort RT, Levey A, El-Nahas M, Eckardt KU, Kasiske BL, Ninomiya T, Chalmers J, Macmahon S, Tonelli M, Hemmelgarn B, Sacks F, Curhan G, Collins AJ, Li S, Chen SC, Hawaii Cohort KP, Lee BJ, Ishani A, Neaton J, Svendsen K, Mann JF, Yusuf S, Teo KK, Gao P, Nelson RG, Knowler WC, Bilo HJ, Joosten H, Kleefstra N, Groenier KH, Auguste P, Veldhuis K, Wang Y, Camarata L, Thomas B, Manley T. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011 Jun;79(12):1341-52. Epub 2011 Feb 9.

Waldstein SR, Rice SC, Thayer JF, Najjar SS, Scuteri A, Zonderman AB. Pulse pressure and pulse wave velocity are related to cognitive decline in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*. 2008 Jan;51(1):99-104.

Walter. A: Im Fokus: Qualitätssicherung der Dialysebehandlung in Deutschland. Aktueller Stand und Entwicklungen. *Der Nephrologe*, Volume 7, Number 1 (2012), 58-62, DOI: 10.1007/s11560-011-0580-0

Wanner C: Mortalität des Diabetikers an der Dialyse - was zählt? NEPHRO-News Ausgabe 6/2007, Medicom Verlags GmbH, Wien.

Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E. German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis *N Engl J Med.* 2005 Jul 21;353(3):238-48

Wizemann V, Wabel P, Chamney P, Zaluska W, Moissl U, Rode C, Malecka-Masalska T, Marcelli D. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 May;24(5):1574-9.

Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Katarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodríguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA.* 2003 May 14;289(18):2363-9.

Wu D, Peng F, Zhang B, Ingram AJ, Kelly DJ, Gilbert RE, Gao B, Krepinsky JC. PKC-beta1 mediates glucose-induced Akt activation and TGF-beta1 upregulation in mesangial cells. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Mar;20(3):554-66.

Zia E, Pessah-Rasmussen H, Khan FA, Norrving B, Janzon L, Berglund G, Engstrom G. Risk factors for primary intracerebral hemorrhage: a population-based nested case-control study. *Cerebrovasc Dis.* 2006;21(1-2):18-25.

7. Publikationsliste

Teile der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden publiziert in der Zeitschrift *American Journal of Nephrology*.

Alexandra Scholze, Christina Thies, **Mohamed Cheikh Alfraj**, Antje Wittstock, Wolfgang Pommer, Walter Zidek, **Martin Tepel**: *Mortality risk in hemodialysis patients with increased arterial stiffness is reduced by attainment of classical clinical performance measures.* **AmJNephrol** 2009;29:598–606.

8. Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Martin Tepel, der mir die Dissertation ermöglicht hat und sowohl während der Datenerhebung, als auch bei allen Problemen, die sich im Rahmen dieser Arbeit ergaben, unermüdlich und mit bemerkenswerter Geduld mit Rat und Tat zur Seite stand.

Des Weiteren möchte ich mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern sowohl der Dialysestation der Charite Campus Benjamin Franklin, als auch der Dialysestation des Humboldt-Klinikums Berlin bedanken.

Ich danke meiner Ehefrau Yasmin und meinen Kindern Mariam und Rayan, die stets Verständnis für meine Arbeit gezeigt haben, sowie meinen Eltern, die mir das Studium in Deutschland ermöglichten.

9. Lebenslauf

Mein Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

10. Erklärung

Ich, Mohamed Cheikh Alfraj, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „*Messung der Gefäßreagibilität als Marker für kardiovaskuläre und infektiöse Ereignisse bei Dialyse-Patienten*“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift