

2 Material und Methoden

2.1 Charakterisierung der Patienten

Wir untersuchten mittels digitaler Volumenphotoplethysmographie und Applanationstonometrie 104 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz während der Hämodialyse. Als Voraussetzungen waren zu erfüllen: Zustimmungsfähigkeit, schriftliche und mündliche Einverständniserklärung, Volljährigkeit, Patienten beiderlei Geschlechtes. Grundlage war ein zustimmendes Votum der Ethik-Kommission der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin. Die Patienten mussten ihre Zustimmung nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung vor der Durchführung der Untersuchung geben. Durch andere Forschungsgruppen der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, wurden bereits einzelne Voruntersuchungen zur Etablierung der digitalen Volumenphotoplethysmographie und der Applanationstonometrie durch das HDI Pulswave Research CardioVascular Profiling Instrument an gesunden Kontrollpersonen durchgeführt.

Das Durchschnittsalter des gesamten Kollektivs betrug $63,8 \pm 1,2$ Jahre. Die Patienten wurden seit im Mittel $37,0 \pm 5,5$ Monaten dreimal wöchentlich für eine Dauer von jeweils $3,9 \pm 0,2$ Stunden dialysiert. Wir verwendeten Polysulfonmembranen (F7, Fresenius Medical Care, Bad Homburg), das Dialysat enthielt Bikarbonat. Kt/V betrug 1,1. Die Dialyse-Dosis (Kt/V) berechneten wir nach der Formel von Daugirdas aus der prä- und postdialytischen Harnstoffkonzentration. Bei der Dialyse-Dosis handelt es sich um das Plasma-Volumen, welches von Harnstoff gereinigt wird, geteilt durch das Harnstoff-Verteilungsvolumen:

$Kt/V = -\ln \cdot [(R - 0,03) + (4 - 3,5 \cdot R)] \cdot UF/W$, dabei gilt R = Harnstoff-Reduktionsrate, UF = Volumen des Ultrafiltrats, W = Dialyse-Anschlussgewicht (Daugirdas, 1995).

Tabelle 1 ist die klinische und biochemische Charakterisierung des gesamten Patientenkollektivs zu entnehmen:

Klinische und biochemische Charakterisierung der Dialysepatienten (Mittelwerte \pm Standardfehler (SEM; standard error of the mean))

Allg. Charakteristika, Anamnese:	Gesamtes Patientenkollektiv (n = 104)
Alter (Jahre)	63,8 \pm 1,2
Mann / Frau	67/37
Körpergewicht (kg)	73,9 \pm 1,4
Körperoberfläche (m ²)	1,85 \pm 0,02
Body Mass Index (kg/m ²)	25,2 \pm 0,5
Raucher (%)	26 (22)
Alkohol (%)	35 (29)
Bluthochdruck (%)	95 (79)
Diabetes Mellitus (%)	43 (36)
KHK (%)	45 (38)
pAVK (%)	22 (18)
Insult (%)	19 (16)
Tumor (%)	27 (23)

Medikation:	Gesamtes Patientenkollektiv (n = 104)
Vitamine (%)	35 (29)
Phosphatbinder (%)	38 (32)
ACC (%)	17 (14)
Eisen (%)	36 (30)
EPO (%)	40 (33)
ACE-Hemmer (%)	28 (23)
β -Blocker (%)	75 (63)
Ca ²⁺ -Antagonisten (%)	28 (23)
Nitrate (%)	18 (15)
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (%)	29 (24)
Thrombozytenaggregationshemmer (%)	30 (25)
Diuretika (%)	56 (47)
Immunsuppressiva (%)	33 (28)

Material und Methoden

Charakteristika:	Gesamtes Patientenkollektiv (n = 104)
Hämodialyse-Dauer (Monate)	37,0 ± 4,5
Dauer der einzelnen Sitzung (Stunden)	3,9 ± 0,2
Harnstoff-Reduktionsrate (%)	65
Dialyse-Dosis (Kt/V)	1,1
Ultrafiltration (L)	1,9 ± 0,1
Systolischer Blutdruck (mmHg)	138,0 ± 2,6
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	72,6 ± 1,5
Mittlerer Blutdruck (mmHg)	98,0 ± 1,9
Pulsdruck (mmHg)	65,6 ± 1,6
Herzfrequenz (/min)	77,0 ± 1,4

Blutbild, Laborwerte:	Gesamtes Patientenkollektiv (n = 104)
Leukozyten (10 ⁹ /L)	9,5 ± 0,4
Erythrozyten (10 ¹² /L)	3,2 ± 0,1
Hämoglobin (g/dL)	10,1 ± 0,2
Hämatokrit (%)	0,30
MCV (fL)	92,5 ± 0,5
MCH (pg)	31,0 ± 0,3
Thrombozyten (10 ⁹ /L)	253,9 ± 10,5
MPV (fL)	8,8 ± 0,2
GOT (U/L)	26,4 ± 1,7
GPT (U/L)	28,2 ± 2,8
γ-GT (U/L)	109,2 ± 19,1
Alk. Phosphatase (U/L)	123,4 ± 12,7
Bilirubin gesamt (µmol/L)	1,3 ± 0,3
Glucose (mmol/L)	125,4 ± 5,1
Cholesterin gesamt (mmol/L)	163,0 ± 5,1
HDL-Cholesterin (mmol/L)	45,9 ± 2,1
LDL-Cholesterin (mmol/L)	102,2 ± 3,8
Triglyceride (mmol/L)	198,3 ± 10,4
HsCRP (mg/L)	4,2 ± 0,4
Parathormon (ng/L)	202,3 ± 29,1
Homocystein (µmol/L)	22,0 ± 1,3

Material und Methoden

Lipoprotein A (mg/L)	306,7 ± 31,9
Fibrinogen (g/L)	5,1 ± 0,2
Ferritin (µg/L)	751,9 ± 76,4
Transferrin (g/L)	1,8 ± 0,2
Eisen (µmol/L)	11,3 ± 0,6
Folsäure (µg/L)	4,8 ± 0,4
Vit.B12 (ng/L)	506,3 ± 49,8
Hb A1c (%)	6,2 ± 0,1
Kreatinin (µmol/L)	587,2 ± 23,1
Harnstoff (mmol/L)	24,3 ± 0,9
Harnsäure (mmol/L)	393,5 ± 12,0
Natrium (mmol/L)	134,7 ± 0,5
Kalium (mmol/L)	4,8 ± 0,1
Calcium (mmol/L)	2,3
Phosphat (mmol/L)	1,7 ± 0,1
Gesamt-Eiweiß (g/L)	62,8 ± 0,7
Albumin (g/L)	3,3 ± 0,1

Tabelle 1:

Klinische und biochemische Charakterisierung der Patienten.

Kontinuierliche Daten werden angegeben als Mittelwert ± Standardfehler (SEM), systolischer und diastolischer Blutdruck und Pulsdruck sowie die Blutwerte wurden unmittelbar vor Beginn der Hämodialyse ermittelt.

2.2 Studiendesign

Vor Anschluss an das Dialysegerät erfolgte das Ausfüllen eines standardisierten Fragebogens durch den Untersucher, befragt wurden die Patienten nach Alkohol- und Zigarettenkonsum, kardiovaskulären Grunderkrankungen mit ihren Folgen (Koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Amputation von Gliedmaßen, transitorische ischämische Attacke, cerebrovaskulärer ischämischer Insult), außerdem nach arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Genese der Nierenerkrankung und Vorliegen von Tumorleiden. Ebenfalls von Bedeutung waren die Dauer der Dialysepflichtigkeit in Monaten und die laufende Medikation (Vitamine, Phosphatbinder,

ACC, Eisen, Erythropoetin, ACE-Hemmer, β -Blocker, Calciumantagonisten, Nitrate, HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, Thrombozytenaggregationshemmer, Diuretika und Immunsuppressiva).

Zu Beginn der Hämodialyse erfolgte eine Blutentnahme, bestimmt wurden unter anderem das Blutbild, Elektrolyte (Natrium, Kalium, Calcium, Phosphat), die Nieren-Retentionsparameter (Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure), die Leberwerte (GOT, GPT, γ -GT, alkalische Phosphatase, Gesamt-Bilirubin), Glucose, die Blutfettwerte (Gesamt-, LDL-, HDL-Cholesterin, Triglyceride), C-reaktives Protein, Gesamt-Eiweiß, Albumin und kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Parathormon, Lipoprotein A, Homocystein und Fibrinogen. Nach der Hämodialyse wurden die oben genannten Elektrolyte, die Retentionsparameter, Gesamt-Eiweiß, Albumin und das Blutbild noch einmal gemessen.

Am Start und am Ende führten wir die Gefäßmessungen mittels digitaler Volumenphotoplethysmographie und mit Hilfe eines HDI/Puls Wave™ Cardiovascular Profiling Instruments durch.

2.3 Digitale Volumenphotoplethysmographie

Bei der digitalen Volumenphotoplethysmographie erfassten wir durch einen auf die Fingerkuppe des Mittelfingers aufgeklebten Sensor mit rotem Licht und Infrarotlicht nicht-invasiv, kontinuierlich und Untersucher-unabhängig quantitativ den sich von Herzschlag zu Herzschlag verändernden digitalen Volumenpuls an dem zum arteriovenösen Shunt kontralateralen Arm (Goldman et al., 2000, Millasseau et al., 2003). Wir verwandten dafür ein Pulsoxymeter (Vitaguard VG300; getemed, Teltow).



Abbildung 1:
Anwendung der digitalen Volumenphotoplethysmographie.

Diese Untersuchungsmethode beruht auf dem Prinzip, dass von einer Leuchtdiode ausgestrahltes rotes Licht und Infrarotlicht, gesandt durch das Ohrläppchen, die Fingerbeere oder andere periphere Körperabschnitte, in Abhängigkeit vom zirkulierenden Blutvolumen absorbiert, reflektiert oder transmittiert werden. Hämoglobin absorbiert im Vergleich zum umgebenden Gewebe das Licht stärker, bei erhöhter Durchblutung trifft also proportional weniger Licht auf den gegenüberliegenden Sensor. Es wird die Menge an Licht, die nicht von zirkulierendem Hämoglobin absorbiert wird, bestimmt; sie ist umgekehrt proportional zum zirkulierenden Blutvolumen (Takazawa et al., 1998). Der Impuls wird umgerechnet und wiedergegeben in einer mathematische Kurve, der Volumenpulskurve.

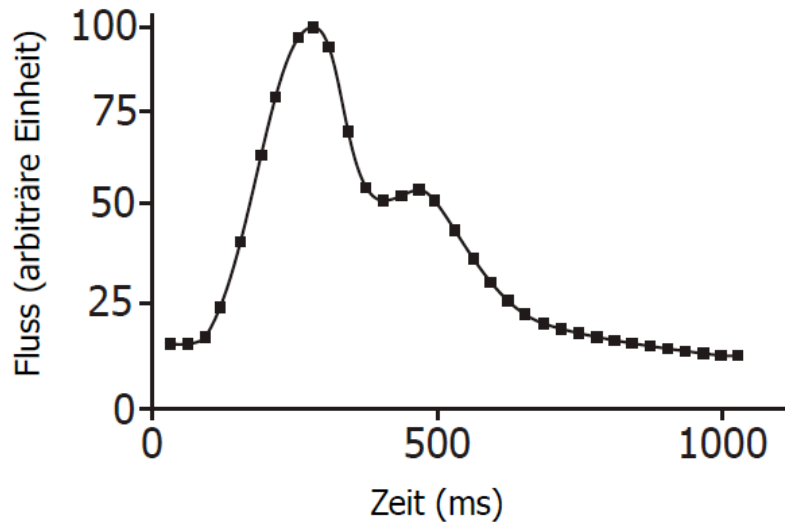


Abbildung 2:

Dargestellt wird eine durch digitale Photoplethysmographie erhaltene Volumenpulskurve mit dem voranschreitenden, systolischen und dem späteren, diastolischen Anteil in arbiträren Einheiten

Die Pulswelle besteht aus zwei Anteilen: Der erste, voranschreitende Teil entspricht der antegraden Ausbreitung der Pulswelle in der Systole, der spätere, diastolische Teil entsteht durch die Windkesselfunktion der Aorta und durch die Reflektion der Pulswelle an Unregelmäßigkeiten der Gefäßwände in der Peripherie, zum größten Teil an den Aufzweigungen der Arterien, insbesondere der unteren Körperabschnitte (Chowienczyk et al., 1999; Millasseau et al., 2002, 2003).

Die Werte der Photoplethysmographie werden durch äußere Faktoren wie Applikation von Pharmaka, Temperaturveränderungen, Zigarettenrauchen, Atemmanöver, sympathische Stimulation, Stress und Schmerz beeinflusst (Grote et al., 2003; Takazawa et al., 1998). Aufgrund dessen wurden die Messungen an Patienten durchgeführt, die bereits seit circa zehn Minuten in einem ruhigen Raum bei gleichbleibender Temperatur gelegen hatten.

Einige Arbeitsgruppen haben diese Methode mittlerweile erfolgreich an nierengesunden Personen angewandt, zum Beispiel Chowienczyk et al., 1999, und Scholze et al., 2007. Erstgenannte zeigten 1999, dass eher systemische als lokale Veränderungen erfasst werden. Dabei verglichen die den Effekt von systemischer und lokaler Gabe von Glyceroltrinitrat.

Takazawa et al. berichteten 1998 über die gute Übereinstimmung des digitalen Volumenpulses mit der Pulsdruckwelle der Arteria carotis; demnach bieten sich hier diagnostische Möglichkeiten bezüglich der Einschätzung des Risikos cerebroschämischer Zwischenfälle. Dabei werden sowohl der digitale Volumenpuls als auch die Pulsdruckwellen der Arteria carotis durch vasodilatatorische und vasokonstriktorische Medikamente beeinflusst. Der digitale Volumenpuls zeigt darüber hinaus Veränderungen durch physiologische Alterungsprozesse. Bei Vasokonstriktion durch systemische Applikation von Angiotensin II tritt verstärkte Wellenreflektion auf, bei Vasodilatation durch systemische Applikation von Glyceroltrinitrat kommt es zu verminderter Wellenreflektion; hauptsächlich wird die diastolische Komponente beeinflusst.

Zur Charakterisierung des diastolischen Anteils der Pulscurve errechnet man den Reflective Index, es handelt sich um ein Maß für die reflektiven Eigenschaften der Gefäße. Die Aufzeichnung der Daten erfolgt mit einer Rate von 32 pro Sekunde, der Übertragung auf einen Personal Computer schließt sich die Analyse durch ein spezielles Auswerteprogramm an. Für die Berechnung des Reflective Index (GraphPad Prism 3.0, GraphPad Software, San Diego, CA) werden für jede Pulscurve die erste Ableitung und das lokale Minimum der Funktion automatisch berechnet, letzteres entspricht dem Wendepunkt des Graphen. Analysiert werden die Daten des dritten bis siebten Punktes, die dem Wendepunkt folgen, dies ist die charakteristische Schulterregion des diastolischen Teils der Pulswelle, der Mittelwert in Prozent der maximalen Amplitude der Pulswelle wird als Reflective Index bezeichnet. Er ist der Mittelwert aller Pulswellen, die innerhalb von 150 Sekunden aufgezeichnet wurden und beinhaltet typischerweise im Durchschnitt zwischen 150 und 250 Pulswellen. Eine Ausnahme bilden die Reflective Indices, die in der Episode genau nach dem Stau am Anfang und am Ende der Hämodialyse gemessen werden, hier dauert die Messperiode nur 15 Sekunden, diese Werte bezeichnet man als RI_{15sec} , RI_{max} ist der davon prozentual am höchsten liegende Wert.

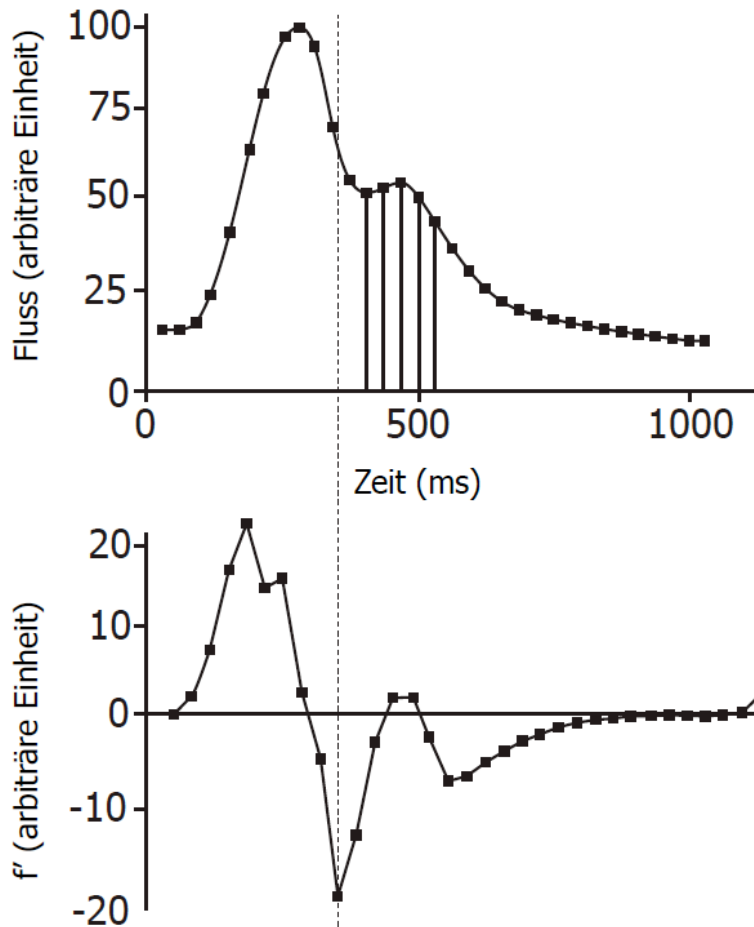


Abbildung 3:

Von den durch digitale Photoplethysmographie erhaltenen Volumenpulswellen (obere Abbildung) werden jeweils die erste Ableitung berechnet (untere Abbildung) und das lokale Minimum, welches dem Wendepunkt der Pulswelle entspricht, automatisch analysiert.

Der Reflective Index besteht aus den Mittelwerten der Daten des dritten bis siebten Punktes, die dem Wendepunkt folgen, angegeben in arbiträren Einheiten.

Scholze et al. wiesen 2007 einen Anstieg des Reflective Index bei systemischer Vasokonstriktion (Cold Pressure Test) und verstärkter Reflektion der Pulsdruckwelle (Erzeugung suprasystolischer Drücke an den Beinen durch aufgepumpte Blutdruckmaschetten) und einen Abfall desselben bei systemischer Vasodilatation (systemische Applikation von Glyceroltrinitrat) nach. Daraus kann man schließen, dass Veränderungen des Reflective Index zuverlässig Veränderungen des systemischen vaskulären Tonus beschreiben. Unter Hämodialyse steigt der Reflective Index an (Burkert et al., 2006).

Nitrate wirken relativ selektiv auf die kleinen und mittelgroßen Arterien, welche die Pulsreflektion bestimmen (Kelly et al., 2001). Auch andere vasoaktive Substanzen wie Dobutamin und Epinephrin bewirken signifikante Veränderungen des digitalen Volumenpulses (Steward et al., 2003). Durch den Reflective Index können die Effekte bestimmt werden, bevor sie Veränderungen der hämodynamischen Parameter wie Blutdruck oder Herzfrequenz bewirken. Dies ist wichtig für die Bestimmung und Beurteilung pharmakologischer Wirkungen.

2.4 Flussvermittelte Vasodilatation

Unter flussvermittelter Vasodilatation versteht man die prozentuale Änderung des Gefäßdurchmessers im Vergleich von vor zu nach einem Stimulus. Dieser Stimulus ist meistens ein Anstieg der Scherkräfte bei reaktiver Hyperämie nach Stauung. Erstmals wurde 1992 nicht-invasiv die flussvermittelte Vasodilatation im Test der reaktiven Hyperämie durch Celermajer et al. angewandt. Voraussetzung für diese Reaktion ist ein intaktes Endothel (Pohl et al., 1986).

Bei Silber et al., 2001, war das Ausmaß der flussvermittelten Vasodilatation linear proportional zu den zunehmenden Scherkräften während reaktiver Hyperämie und in kleineren Arterien größer, vermutlich, da dort der Stimulus der reaktiven Hyperämie ausgeprägter ist. Die Änderung des Blutvolumenflusses als Antwort auf reaktive Hyperämie nach Stauung ist stark assoziiert mit der vasoregulatorischen Antwort auf intraarterielle Infusion von Acetylcholin, einem Verfahren zur Einschätzung der endothelialen Funktion. Dieser Zusammenhang legt nahe, dass ein invasives Verfahren (intraarterielle Infusion) möglicherweise durch ein nicht-invasives Verfahren mit ähnlicher Aussagekraft ergänzt oder gar ersetzt werden könnte (Higashi et al., 2001).

Zur Provokation dieser endothelvermittelten Vasodilatation wird circa zehn Minuten nach Beginn der Hämodialyse eine Blutdruckmanschette an dem zum Shunt kontralateralen Arm angebracht und ein suprasystolischer Druck von 240 mmHg zwecks Auslösung einer passageren Ischämie erzeugt. Nach einem Zeitraum von fünf Minuten wird die Blutdruckmanschette gelöst, es folgt eine kurzzeitige Steigerung des Blutflusses im Sinne einer reaktiven Hyperämie, Scherkräfte nehmen zu, die Arterie dilatiert (Corretti et al., 2002; Miura et al., 2001). Eine Stauungsperiode von länger als fünf Minuten bringt keinen signifikanten Unterschied in Dauer oder Ausprägung der flussvermittelten Dilatation (Leeson

et al., 1997). Durch Messung und Vergleich der Veränderungen des Reflective Index bei endothelvermittelter Vasodilatation können Rückschlüsse gezogen werden auf die Endothelfunktion, welche sowohl von der Risikofaktoren-Belastung als auch von der genetischen Prädisposition abhängt. Dabei ist die Abnahme des Reflective Index nach Stimulus dem Grad der endothelialen Dysfunktion umgekehrt proportional.

Die flussvermittelte Vasodilatation wird beeinflusst durch verschiedenste Faktoren, unter anderem durch Sport, Ernährung, Zigarettenrauchen, Vitamin C innerhalb der letzten vier bis sechs Stunden, durch den menstruellen Zyklus, die Außentemperatur, Pharmaka und sympathische Stimuli (Corretti et al., 2002). Aufgrund dessen wurden die Messungen in einem ruhigen, temperaturneutralen Raum durchgeführt.

Der Prozess der reaktiven Hyperämie mit Vasodilatation wird über den Sensor des Pulsoxymeters (LNOP-Adt SpO₂ sensor; Massimo Corporation, CA, USA) erfasst und mit dem Wert vor der endothelvermittelten Vasodilatation verglichen. Dabei erzeugt die Platzierung der Blutdruckmanschette am Oberarm eine ausgeprägtere reaktive Hyperämie als die Platzierung am Unterarm. Gründe hierfür könnten zum einen die Rekrutierung von mehr Widerstandsgefäßen, zum anderen eine Veränderung myogenen oder metabolischen Ursprungs sein. Die Dilatation entsteht akut vor allem durch die Aktivierung endothelialer Kaliumkanäle durch erhöhten Blutfluss, das heißt durch erhöhte Scherkräfte, nicht durch erhöhten Druck. Dies führt über einen Kaliumausstrom zur Hyperpolarisation. Calcium tritt leichter in die Zelle über und aktiviert dort die endotheliale Stickstoff-Synthetase (eNOS). Es kommt zu erhöhter Produktion und Freisetzung endothelialen Stickstoffmonoxids, welches zum größten Teil für die flussvermittelte Vasodilatation verantwortlich ist. Nach einigen Minuten wird die flussvermittelte Vasodilatation weiter unterhalten durch Scherkraft-induzierte Phosphorylierung der endotheliale Stickstoff-Synthetase durch eine Serin/Threonin-Protein-Kinase (Akt/PKB), wodurch die Aktivität der endotheliale Stickstoff-Synthetase auch bei niedrigen Calciumkonzentrationen gesteigert ist. So ist eine kontinuierliche Ausschüttung von Stickstoffmonoxid möglich (Miura et al., 2001; Sun et al., 1999). Über noch längere Zeiträume (Minuten bis Stunden) wird die eNOS-Gen-Transkription aktiviert, was in einer anhaltenden Steigerung der Stickstoffmonoxid-Produktion resultieren kann, wenn vermehrt Scherkräfte fortbestehen (Corretti, 2002).

Die Beeinträchtigung der endothelvermittelten Bildung von Stickstoffmonoxid, wie sie zum Beispiel bei erhöhtem oxidativen Stress vorkommt, führt zu einer Verminderung der endothelabhängigen Vasodilatation (Miyazaki et al., 2000); dementsprechend lassen sich durch eine herabgesetzte Dilatation Patienten mit eingeschränkter endothelialer Funktion

identifizieren (Bonetti et al., 2004). Bei Urämie ist die flussvermittelte Vasodilatation beeinträchtigt (Morris et al., 2000), eine verminderte Stickstoffmonoxid-Produktion beziehungsweise eine endotheliale Dysfunktion findet sich gehäuft bei Patienten mit mildem chronischem Nierenversagen, bei Patienten unter Hämodialyse oder peritonealer Dialyse, über Wochen und Monate zeigen sich nur geringe Schwankungen (Annuk et al., 2001; Sorensen et al., 1995). Es besteht eine signifikante Assoziation zwischen dem Stadium der chronischen Nierenerkrankung und der vaskulären Reagibilität während der reaktiven Hyperämie (Kneifel et al., 2006). Bei Anämie-bedingter Herabsetzung der Viskosität kann es zu verminderten Scherkräften und in dem Rahmen zu einer Abnahme der Reagibilität kommen (Verbeke et al., 2007). Auch bei essentieller Hypertonie ist die endotheliale Funktion durch die verringerte Produktion von Stickstoffmonoxid beeinträchtigt (Higashi et al., 2001). Es gibt eine Vielzahl an Studien, die keine Besserung der endothelialen Funktion unter Hämodialyse zeigen; unter anderem Kosch et al., 2001, und Tarng et al., 2000. Miyazaki et al., 2000, vertreten die Meinung, dass Hämodialyse die endotheliale Funktion verschlechtert.

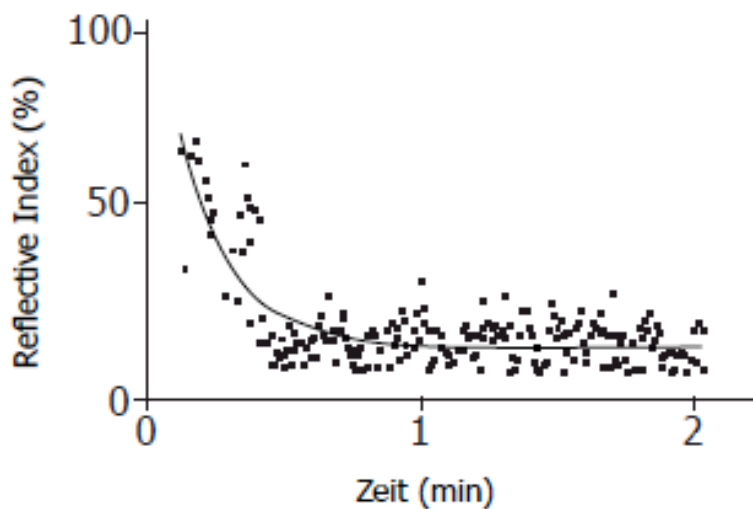


Abbildung 4:

Es wird der Abfall des Reflective Index (in Prozent) während reaktiver Hyperämie dargestellt. Für jeden Pulsschlag gibt es eine Markierung.

Die endotheliale Dysfunktion ist eine Vorstufe der Atherosklerose und somit ein präklinischer Marker für kardiovaskuläre Erkrankungen (Corretti et al., 2002; Juonala et al., 2004). Bei Atherosklerose ist die flussvermittelte Vasodilatation dementsprechend beeinträchtigt (Nabel et al., 1990). Anderson et al. demonstrierten 1995 eine enge Verbindung zwischen flussvermittelter Vasodilatation der Arteria brachialis und endothelabhängiger vasomotorischer Antwort auf Acetylcholin in den Coronararterien als eine Funktion des intakten Endothels. Die flussvermittelte Vasodilatation ist also eine Möglichkeit, die Gefäßreagibilität, die Prädisposition zu Atherosklerose und das kardiovaskuläre Risiko abzuschätzen; auch Jadhav et al., 2005, vertraten diese Ansicht. Von der endothelialen Funktion der Koronarien lässt sich wiederum auf die allgemeine endotheliale Funktion schließen (Bonetti et al., 2004). Laut Schächinger et al., 2000, stellt die endotheliale Funktion der Koronarien einen Marker für den gesamten Stress dar, der auf die arteriellen Wände einwirkt, und kann sowohl als diagnostisches als auch als prognostisches Werkzeug dienen.

Bei dem männlichen Geschlecht, erhöhtem Blutdruck, erhöhten Blutglucosewerten und erhöhten Homocysteinwerten (bei Frauen) ist die flussvermittelte Dilatation vermindert, bei hohen Werten für HDL-Cholesterin ist sie ausgeprägter (Juonala et al., 2004).

2.5 Applanationstonometrie

Zur Pulswellenanalyse bedienen wir uns des HDI/Pulswave research cardiovascular profiling instrument (Model CR-2000). Durchgeführt wurde die Messung der Pulswelle nach den Empfehlungen der Hersteller (Hypertension Diagnostics) mit Hilfe eines zylinderförmigen Applanationstonometers mit einem Durchmesser von 1,27 cm, welches von außen auf den Puls der Arteria radialis aufgesetzt und durch einen Plastikriemen mit Klettverschluss befestigt wurde. Bei Patienten mit einem arteriovenösen Shunt am Unterarm erfolgte die Messung am kontralateralen Handgelenk, stabilisiert durch eine Plastikschiene. Dadurch konnten Störungen durch mangelnde Fixierung minimiert und das Applanationstonometer der Anatomie des Patienten entsprechend positioniert werden. Unter optimalen Bedingungen liegt der Zylinderkopf des Applanationstonometers senkrecht der Arteria radialis auf und flacht diese ein wenig ab, so dass es zu einer direkten Übertragung des Pulses über das umliegende Weichteilgewebe auf den Sensor kommt. Die auf diese Weise erhaltene Pulsdruckwelle weist eine im Vergleich zu der durch intraarterielle Katheter erhaltenen Welle beträchtliche Ähnlichkeit auf (O'Rourke, Adji 2005). Verstärkt wird das Pulswellensignal durch

ein piezoelektrisches Element; durch oszillometrische Messung des Blutdruckes am Oberarm direkt vor der Messung wird eine Eichung ermöglicht. Die Daten werden auf einen tragbaren Microcomputer, ausgestattet mit SphygmoCor-Software, übertragen. Dort werden sie zur Überprüfung automatisch auf dem Computer-Bildschirm visualisiert. So können eine Uniformität gewährleistet und Artefakte minimiert werden (Duprez et al., 2005). Eine Messperiode dauert 30 Sekunden, währenddessen wird aus den arteriellen Pulswellen eine durchschnittliche Pulsdruckkurve errechnet.

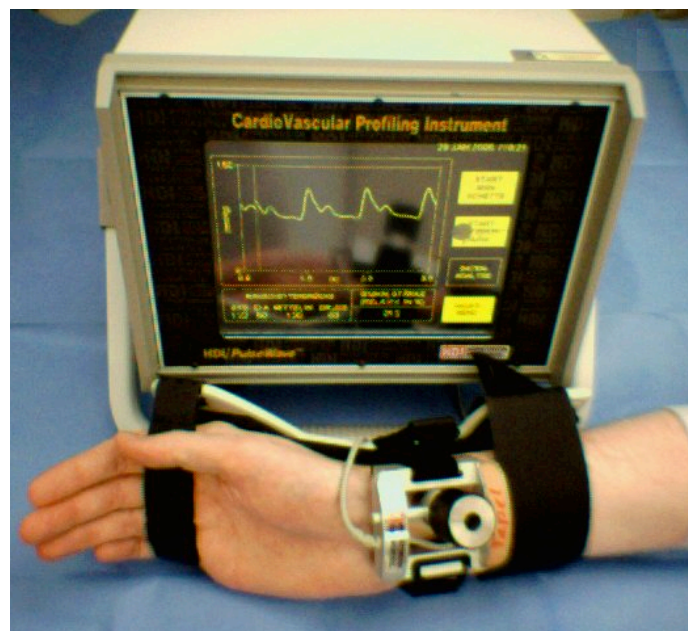


Abbildung 5:
Anwendung der Applanationstonometrie. Mitabgebildet wird der Personal Computer.

Die Resultate basieren auf der Grundlage eines modifizierten Windkesselmodells, bestehend aus einem kapazitiven Element (Dehnbarkeit der großen Gefäße), einem reflektiven Element (Dehnbarkeit der kleinen Gefäße), der Induktanz und dem systemischen vaskulären Widerstand des Systems. Die Veränderungen der arteriellen Pulsdruckwelle werden quantifiziert (Corretti et al., 1995; Finkelstein, Collins, 1982).

Es gibt einige Vorteile der Elastizitätsmessung der Arteria radialis gegenüber der Messung an der Arteria carotis: Die Arteria radialis ist gut zugänglich, die Messung wird von In- und

Expiration nicht beeinflusst, im Gegensatz zur Arteria carotis ist die Arteria radialis umgeben von Knochen und nicht von Weichteilgewebe, das Tonometer kann besser fixiert werden und die Variabilität ist weitaus geringer als bei der Arteria carotis. Der Hauptnachteil besteht darin, dass sich die Welle auf ihrem Weg von der Aorta zu den peripheren Ästen kontinuierlich verändert, daher kann die radiale Pulsdruckkurve nicht direkt als deckungsgleicher Ersatz für die zentrale Pulsdruckkurve genutzt werden. Laut Chen et al., 1997, ist jedoch die Druckwellentransmission in den oberen Extremitäten unter unterschiedlichen Bedingungen (Alter, Krankheit, physiologische Manöver wie Valsalva, Einnahme von Pharmaka) konstant genug, um mit Hilfe mathematischer Transferfunktionen die Pulsdruckkurve der Aorta zu rekonstruieren.

Es lässt sich eine gute Übereinstimmung zwischen dem digitalen Volumenpuls und dem Druckpuls herstellen. Dies impliziert, dass die physiologischen Determinanten des digitalen Volumenpulses denen des Druckpulses ähneln (Millasseau et al., 2006).

Die arterielle Pulsdruckkurve resultiert aus komplexen Interaktionen zwischen dem linksventrikulären Schlagvolumen, den physikalischen Eigenschaften der Blutgefäße und den Charakteristika des Blutes. Die arterielle Pulsdruckkurve breitet sich über das Blut und über die Gefäßwände aus, wobei kleine, versteifte Gefäße die Pulswelle schneller fortleiten. Sowohl durch die Ausbreitung selbst als auch durch die Elastizität der Gefäße und durch reflektierte Wellen wird die Pulsdruckkurve verzerrt (Glasser, 1997). Sie besteht aus voranschreitender, systolischer und reflektierter, diastolischer Pulsdruckwelle. Wellenreflektion findet an Kaliberunregelmäßigkeiten (Bifurkationen, Verzweigungen, Arteriolen) und bei Veränderungen der elastischen Eigenschaften statt. Den diastolischen Abschnitt kann man weiterhin einteilen in einen exponentiellen Abfall als Funktion der Elastizität der großen Gefäße und in eine diastolische Fluktuation, welche die periphere Wellenreflektion repräsentiert (McVeigh, 1999). Durch deskriptive und quantitative Analyse der Pulsdruckkurve können Informationen über die Interaktion zwischen dem linken Ventrikel und den physikalischen Eigenschaften arterieller Zirkulation gewonnen werden (McVeigh et al., 2003).

Charakteristische Veränderungen der arteriellen Pulsdruckkurve werden im Zusammenhang mit dem Altern, mit krankhaften Zuständen wie arterieller Hypertonie, welche für einen Anstieg vaskulärer Zwischenfälle prädisponierend sind, und mit der Veränderung des vaskulären Tonus durch Stickstoffmonoxid beschrieben. Eine der altersabhängigen Veränderungen ist ein steilerer Abfall der Kurve in der Diastole, welcher vor allem auf eine beeinträchtigte Abpufferung durch die proximale Aorta hindeutet. Auch bei Diabetikern lassen sich durch

Pulskonturanalyse frühe vaskuläre Veränderungen sensitiv darstellen (McVeigh, 1999, 2001, 2002).

Nach Einschalten des Gerätes werden folgende Daten eingegeben: Geburtstag des Patienten, Größe (m) und Gewicht (kg) zur Errechnung der Körperoberfläche (KÖF) in m^2 und des Body-Mass-Index (kg/m^2). Während einer Messperiode von 30 Sekunden werden erfasst beziehungsweise berechnet: systolischer, diastolischer, mittlerer Blutdruck und Pulsdruck (mmHg), Herzfrequenz (/min), Dauer der Systole (Herzauswurfzeit, cardiac ejection time/CET in ms), Schlagvolumen (ml), Schlagvolumenindex (ml/m^2), kardiales Output (l/min), kardialer Index ($l/min/m^2$), C1 (Elastizität (Compliance) der großen Gefäße in $ml/mmHg \times 10$), C2 (Elastizität (Compliance) der kleinen Gefäße in $ml/mmHg \times 100$), S1 (Steifigkeit der großen Gefäße in $mmHg/mL$), S2 (Steifigkeit der kleinen Gefäße in $mmHg/mL$), systemischer vaskulärer Widerstand ($Dynxsec/cm^5$), totale vaskuläre Impendanz ($Dynxsec/cm^5$).

Folgende Formeln werden verwendet:

- Schlagvolumen (SV) = $-6,6 + 0,25 \cdot (CET - 3,5) - 0,62 \cdot (HR) + 40,4 \cdot (KÖF) - 0,51 \cdot (\text{Alter})$
- Körperoberfläche (KÖF) = $0,007184 \cdot \text{Körpergröße}^{0,725} \cdot \text{Körpergewicht}^{0,425}$
- Schlagvolumen-Index = $SV/KÖF$
- Herzschlagvolumen: (cardiac output, CO) = $(SV) \cdot (HR)$
- Totaler peripherer Widerstand (systemic vascular resistance, SVR) = RR_{mean}/CO
- Elastizitätsindex der großen Gefäße (C1), Elastizitätsindex der kleinen Gefäße (C2), induktiver Widerstand (Inductance, L): Errechnung durch nichtlineare Kurvenanpassung aus dem Kurvenverlauf des diastolischen Flusses
- Arterielle Steifigkeit der großen Gefäße (S1) und der kleinen Gefäße (S2): $S1 = 10/C1$, $S2 = 100/C2$

C1 nimmt mit dem Alter ab, C2 ebenfalls, jedoch unabhängig vom Blutdruck. Ergebnisse der Pulskonturanalyse und vor allem C2 könnten, auch wegen starker Übereinstimmung mit bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren, als ein Maß für die endotheliale Funktion und für das Risiko eines zukünftigen kardiovaskulären Zwischenfalls dienen (Arnett et al., 2001; Bhuiyan et al., 2006; Grey et al., 2003; McVeigh et al., 1999; Parvathaneni et al., 2002; Resnick et al., 2000; Tao et al., 2006). Westhoff et al. fanden 2007 zwar keine signifikante Korrelation zwischen C1 und C2 und der flussvermittelten Vasodilatation, einem weiteren Maß für die endotheliale Funktion, Duprez und Cohn führten dies jedoch im gleichen Jahr darauf

zurück, dass beide Methoden voneinander unabhängige Informationen über die endotheliale Funktion liefern.

Sowohl C1 als auch C2 sind signifikant erniedrigt bei Probanden mit essentieller oder isolierter systolischer Hypertonie, erhöhtem Pulsdruck und steigendem Alter (Arnett et al., 2001; Bhuiyan et al., 2006; Dogra et al., 2006; McVeigh et al., 1999; Weinberger et al., 2002). Bei erhöhten Serum-Lipiden, einer pathologischen Glucosetoleranz oder manifestem Diabetes mellitus findet sich ein erniedrigter Wert für C2, bei erhöhtem CRP kann die Elastizität sowohl der großen als auch der kleinen Gefäße erniedrigt sein (Bhuiyan et al., 2006; Dogra et al., 2006; Duprez et al., 2005; Resnick et al., 2000; Weinberger et al., 2002). Auch bei Rauchern lassen sich Veränderungen der Pulskonturanalyse verzeichnen, ein herabgesetzter Wert für C2 ist assoziiert mit erhöhten kardiovaskulären Risikofaktoren, KHK und dem Risiko kardiovaskulärer Zwischenfälle (Bhuiyan et al., 2006; Grey et al., 2003). Es korreliert positiv mit der Körpergröße (Rietzschel et al., 2001).

Die verminderte arterielle Elastizität der großen und der kleinen Gefäße bedingt erhöhten systolischen Blutdruck und Pulsdruck und erniedrigten diastolischen Blutdruck. Sie ist assoziiert mit dem Stadium der chronischen Nierenerkrankung. Bei terminaler Niereninsuffizienz sanken bei Cohen und Townsend, 2002, die Werte für C2 unter Hämodialyse, vermutlich in Zusammenhang mit einem Anstieg des Serumcalciums, allerdings wurden nur zehn Patienten untersucht. Auch bei chronischer Niereninsuffizienz im Stadium 3 bis 5 sind C1 und C2 vermindert (Dogra et al., 2006).

Laut McVeigh et al., 1999, sind die Elastizitätsmessungen ebenso reproduzierbar wie andere nicht-invasive Messungen, zum Beispiel Herzfrequenz und Blutdruck. Kneifel et al. stellten 2006 eine gute Wiederholbarkeit für direkt aufeinander folgende Messungen fest, Scholze et al. demonstrierten diese 2005 an verschiedenen Tagen.

2.6 Statistik

Für die statistische Auswertung und die Erstellung von Graphiken benutzten wir GraphPad Prism 3,0 (GraphPad Software, San Diego, CA). Die Angabe von kontinuierlichen Daten erfolgte als Mittelwert \pm Standardfehler (SEM).

Signifikante Unterschiede vor und nach Hämodialyse untersuchten wir mit Hilfe des Student t-Tests (parametrisch, gepaart) und des Wilcoxon-Tests (nonparametrisch, gepaart), wobei

$p < 0,05$ als signifikanter Unterschied galt. Voraussetzungen für den Student t-Test sind verbundene, gepaarte und abhängige Stichproben, eine Intervallskalierung und eine Normalverteilung der Werte. Bei nicht normalverteilten Werten gilt als Alternative der Rangsummentest nach Wilcoxon, bei welchem Werte in Ränge konvertiert und miteinander verglichen werden. Voraussetzung ist die Erfassung der Merkmale auf einer Ordinal- oder Intervallskala.

In der Regressions- und Korrelationsanalyse wird der Zusammenhang zwischen zwei oder mehr Merkmalen beschrieben, wobei die Regression die Art und die Korrelation die Stärke dessen charakterisiert.

In der Regressionsanalyse unterscheidet man zwischen abhängiger und unabhängiger Variable; die abhängige Variable trägt man in einem Koordinatensystem auf der Ordinate, die unabhängige Variable auf der Abszisse auf. Änderungen der unabhängigen Variable bewirken eine Änderung der abhängigen Variable. Man stellt diese Beziehung mit Hilfe eines Scatterplots, durch welchen bei vorhandener Abhängigkeit eine Regressionsgerade gelegt werden kann, graphisch dar.

Bei der Korrelationsanalyse wird die Stärke eines Zusammenhangs zwischen zwei gleichberechtigten Merkmalen quantifiziert. Man illustriert dies ebenfalls in einem Scatterplot, es können Korrelationskoeffizienten nach Pearson (parametrisch) und nach Spearman (nonparametrisch) errechnet werden.

Voraussetzungen für den Korrelationskoeffizienten nach Pearson sind ein linearer Zusammenhang der Variablen und deren quantitative Angabe. Er liegt zwischen -1 und +1; bei positiven Werten besteht ein gleichsinniger, bei negativen ein gegensinniger Zusammenhang. Er liegt um 0, wenn kein linearer Zusammenhang besteht; Ergebnisse nahe 1 zeigen einen starken linearen Zusammenhang an.

Der Korrelationskoeffizient nach Spearman basiert hingegen nicht auf Originalmesswerten, sondern auf Rangzahlen, ein linearer Zusammenhang ist somit nicht nötig, der Zusammenhang muss jedoch monoton (monoton wachsend oder fallend) sein, die Merkmale mindestens ordinalskaliert. Eine Normalverteilung ist nicht zwingend, dies bringt Vorteile bei kleineren Stichproben. Der Wert liegt auch zwischen -1 und +1 (Sachs L, Angewandte Statistik, Springer Verlag; GraphPad Prism)