

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	
1.1	Chronische Niereninsuffizienz .....	2
1.2	Fragestellung .....	10
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b> .....	
2.1	Geräte .....	11
2.2	Methoden .....	11
2.2.1	Digitale Photoplethysmographie.....	13
2.2.2	Applanationstonometrie.....	19
2.3	Statistik.....	22
<b>3</b>	<b>RESULTATE</b> .....	
3.1	Charakterisierung der Patienten.....	23
3.2	Effekt der Hämodialysetherapie .....	24
3.2.1	Tag 1 .....	24
3.2.2	Tag 2 .....	28
3.2.3	Dialysefreier Tag P .....	31
3.3	Reproduzierbarkeit der arteriellen Gefäßsteifigkeit S1,S2 und des RI .....	34
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	
4.1	Arterielle Gefäßsteifigkeit .....	38
4.2	Reflective Index.....	40
4.3	Hämodynamik .....	42
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>44</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>45</b>
<b>7</b>	<b>LEBENS LAUF</b> .....	<b>54</b>
<b>8</b>	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>56</b>
<b>9</b>	<b>ERKLÄRUNG</b> .....	<b>57</b>

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Chronische Niereninsuffizienz

Bei der chronischen Niereninsuffizienz handelt es sich um eine langsame, über Jahre voranschreitende strukturelle oder funktionelle irreversible Schädigung der Nierenarchitektur bzw. der Nierenfunktion. Für die Stadieneinteilung chronischer Nierenerkrankungen wird die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) herangezogen. Die GFR ist ein arithmetisches Mittel von Kreatinin- und Harnstoffclearance und wird bei Erwachsenen in der täglichen Routine nach der MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)-Formel (Levey et al., 1999) bestimmt. Dabei bezieht sich die MDRD-Formel auf das Alter des Patienten in Jahren und die gemessene Serum-Kreatininkonzentration in mg/dl und gibt die GFR in Milliliter pro Minute bezogen auf 1,73 m<sup>2</sup> Körperoberfläche an. Sie lautet folgendermaßen:  $GFR \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Serum-Kreatinin})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203}$  (bei Frauen zusätzlich Multiplikation mit dem Faktor 0,742). Der Normwert für die GFR liegt bei ca. 120 ml pro Minute. Laut aktueller Leitlinien und Stadieneinteilung nach der National Kidney Foundation bezeichnet das Stadium 5 der chronischen Nierenerkrankung das Stadium der terminalen Niereninsuffizienz, das gekennzeichnet ist durch eine Nierenleistung von 15 % der Norm oder darunter. Dies entspricht einer GFR von unter 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und bringt die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie in Form von Dialysebehandlung oder Nierentransplantation mit sich (Kindler, 2011).

Weltweit leiden mehr als 500 Mio. Menschen an einer chronischen Nierenerkrankung, dies entspricht einem von zehn Erwachsenen. Pro Jahr erkranken in Westeuropa 10 von 100.000 und in den USA 60 von 100.000 Menschen an einer chronischen Nierenerkrankung (Kindler, 2011). Die Prävalenz der chronischen Nierenersatztherapie in Deutschland beträgt im Jahr 2007 1.114 pro 1 Million Einwohner (Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland, QuaSiNiere, 2006/2007), davon waren 808 Patienten pro 1 Million Einwohner mit der Dialysetherapie (Hämodialyse plus Peritonealdialyse) und 306 Patienten pro 1 Million Einwohner mit einem funktionierenden Nierentransplantat versorgt. Die Anzahl der Neuerkrankungen lag bei 213 Patienten pro 1 Million Einwohner. Es wurden deutlich mehr Männer als Frauen mit der chronischen Nierenersatztherapie betreut, davon waren 69 % der

inzidenten und 55 % der prävalenten Patienten 65 Jahre und älter. Da QuaSi-Niere (Qualitätssicherung in der Nierenersatztherapie) seit 1995 über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland berichtet kann man beobachten, dass von 1997 bis 2007 ein jährlicher Zuwachs der Prävalenz der Patienten mit chronischer Nierenersatztherapie von 4,4 % und ein Anstieg der Inzidenz von 5,1 % vorliegen. Im internationalen Vergleich (Stand Mai 2008) liegt die höchste Prävalenz in Japan mit 2.018 pmp (pro Million Einwohner) Erkrankten, gefolgt von den USA mit 1.585 pmp Patienten und Deutschland. Die Kosten für das Gesundheitssystem, die durch chronische Nierenerkrankungen verursacht werden, sprich durch die hohe Rate an Herz-Kreislauf-Komplikationen und durch die Notwendigkeit von Nierenersatzverfahren (Dialyse und Nierentransplantation) steigen dementsprechend an. Die Kosten für die Dialysebehandlung betragen im Jahr ca. 50.000–60.000 Euro pro Patient. So wurden in Deutschland im Jahr 2005 allein für die Dialysebehandlung über 3 Milliarden Euro ausgegeben. Das heißt wiederum, dass es mit dem demographischen Wandel es in der Zukunft zu einer gravierenden Zunahme an alten, chronisch nierenkranken Menschen kommen wird, die an mehreren Begleit- und Folgeerkrankungen leiden und die das Gesundheitssystem vor erhebliche Herausforderungen stellen werden (Rosner et al., 2010).

In Deutschland war der Diabetes mellitus Typ 2 2006 mit 34% die häufigste Ursache der terminalen Niereninsuffizienz, gefolgt von Nephropathien vaskulärer Genese mit 24%. Auch in Europa und den USA liegt aktuell bei mehr als 50% aller inzidenten Dialysepatienten als Ursache eine diabetische Nephropathie zugrunde (Kindler, 2011). Zur demographischen Entwicklung der chronischen Nierenerkrankungen als Alterserscheinung und den längeren Überlebenschancen der Patienten an der Dialyse wird der Anstieg der Prävalenz der chronischen Nierenerkrankungen auch als Folge der steigenden Anzahl von Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie gewertet. Dabei verursacht die Grunderkrankung Diabetes mellitus mikroangiopathisch am häufigsten eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz. Im Jahr 2007 waren weltweit 246 Millionen Menschen an Diabetes mellitus erkrankt. Schätzungsweise wird sich diese Zahl bis 2025 auf 380 Millionen erhöhen (Sicree et al., 2006). Auch die Prävalenz der arteriellen Hypertonie steigt zunehmend an und liegt momentan bei 45% in Europa (Kindler, 2011). Demzufolge wird die Anzahl der chronischen Nierenkranken rapide steigen. Das bedeutet wiederum, dass eine konsequente Behandlung der oben genannten

Risikofaktoren zu einer Reduktion der chronischen Nierenerkrankungen und der kardiovaskulären Ereignisse führen könnte. Patienten mit chronischer Nierenerkrankung haben viele kardiovaskuläre Risikofaktoren, die zur akzelerierten Artherosklerose und Arteriosklerose dieser Patienten führen. Seit 2007 empfiehlt die Europäische Gesellschaft für Hypertonie in ihren Leitlinien die Messung der Pulswellengeschwindigkeit als Biomarker und als Parameter für Endorganschäden (Mancia et al., 2007). Die großen Arterien dämpfen die durch die pulsatile Herzfunktion erzeugten Druckschwankungen und ermöglichen dadurch einen nahezu gleichmäßigen Blutfluss in der Mikrozirkulation. Eine Beeinträchtigung dieser Dämpfungsfunktion durch eine Erhöhung der arteriellen Gefäßsteifigkeit führt zu einer erhöhten Nachlast des Herzens mit der Entwicklung von Linksherzhypertrophie, Herzinsuffizienz, beeinträchtigter koronarer Durchblutung, Schlaganfall oder Niereninsuffizienz (O'Rourke & Hashimoto, 2007). Die Pulswellengeschwindigkeit ist bei Gefäßsteifigkeit erhöht. Bei Patienten mit Hypertonie ist die Pulswellengeschwindigkeit ein direktes Maß für die arterielle Gefäßsteifigkeit und ein starker unabhängiger Prädiktor der Mortalität (Baulmann et al., 2010).

Die Gefäßsteifigkeit kann mit nicht-medikamentösen und pharmakologischen Maßnahmen verbessert werden (Laurent et al., 2006). Nicht-medikamentöse Maßnahmen betreffen Kochsalzreduktion, Gewichtsabnahme, körperliches Training und Nikotinkarenz (Tanaka et al., 2005). Die Gefäßsteifigkeit kann durch folgende Medikamente positiv beeinflusst werden: Hemmer des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (ACE-Hemmer, Sartane, Aliskiren, Spironolacton, Eplerenon) und Calciumantagonisten von Dihydropyridin-Typ (z.B. Amlodipin, Nitrendipin, Felodipin, Nifedipin). Beta-Blocker beeinflussen die Gefäßsteifigkeit über die Blutdrucksenkung (Baulmann et al., 2010).

Chronisch nierenerkrankte Menschen zeigen eine 10 – 30 – fach erhöhte Morbidität und Mortalität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Das Risiko nimmt deutlich zu, wenn die GFR unter 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> liegt (Go et al., 2004; Manjunath et al., 2003; Mann et al., 2001; Muntner et al., 2002; Shlipak et al., 2001).

Die Haupttodesursache infolge einer chronischen Niereninsuffizienz sind kardiovaskuläre Erkrankungen. Im Jahr 2006 verstarben in Deutschland 39,7 % der Dialysepatienten an den Folgen kardialer Komplikationen und 17,8 % an Infektionen.

Zusammen mit den vaskulären Todesursachen lag die Mortalität infolge kardiovaskulärer Komplikationen insgesamt bei 52,5 %. Die jährliche Todesrate dialysepflichtiger Patienten liegt bei 20-25 %, vor allem durch kardiovaskuläre Ereignisse (Locatelli et al., 2004; Sarnak et al., 2003). Parallel zu den klassischen Risikofaktoren wie dem steigendem Alter, Nikotinkonsum, arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie/Dyslipidämie sind noch einige niereninsuffizienzbedingte Risikofaktoren zu nennen, die vermehrt die kardiovaskulären Ereignisse forcieren. Das Urämiesyndrom an sich verursacht durch retinierte harnpflichtige Substanzen auf das gesamte Organsystem toxische Schäden, z.B. durch asymmetrisches Dimethylarginin (Wikström et al., 2007) oder Homocystein (Tsai et al., 2005). Weitere Risikofaktoren sind Gefäßverkalkungen (Goodman et al., 2000; Gusbeth-Tatomir et al., 2007), entzündliche Gefäßveränderungen, endotheliale Dysfunktion, z.B. durch den Fibroblast Growth Factor-23 (Mirza et al., 2009), chronische Anämie, Mangelernährung (Bossala et al., 2005, Gu et al., 2008), Überwässerung (Hogas et al., 2011), oxidativer Stress (Tepel et al., 2003; 2000), Inflammation (Stenvinkel, 2001), Störungen des Knochenstoffwechsels (Toussaint et al., 2008), Hyperphosphatämie, Hyperparathyreoidismus und Hyperkalziämie. Dabei steht die kardiovaskuläre Mortalität in enger Beziehung zu strukturellen und funktionellen Veränderungen der arteriellen Gefäße (Asmar et al., 2001; O'Rourke, 1995; Kelly et al., 1989). Die arterielle Gefäßelastizität verändert sich mit zunehmendem Alter und mit dem Grad der arteriosklerotischen Vorgänge. Es zeigte sich, dass eine endotheliale Dysfunktion der Koronarien oder der peripheren Gefäße mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Zwischenfälle und einer erhöhten Mortalität einhergeht (Bonetti et al., 2003, Gokce et al., 2002, 2003; Kuvin et al., 2001; London et al., 2004; Schächinger et al., 2000; Suwaidi et al., 2000). Menschen mit chronischer Niereninsuffizienz sterben eher an kardiovaskulären Zwischenfällen als ein terminales Nierenversagen zu entwickeln (Foley et al., 2005; Go et al., 2004). Es sollte eine Möglichkeit geben, die endothelialen Gefäßveränderungen frühzeitig durch eine nicht-invasive und kostengünstige Methode zu erfassen und zu behandeln, bevor die Veränderungen der Gefäße durch kardiovaskuläre Zwischenfälle in Erscheinung treten.

Zudem gilt die chronische Niereninsuffizienz alleine auch als Risikofaktor für die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen (Fried et al., 2003; Manjunath et al., 2003; Masoudi et al., 2004; Sarnak et al., 2003; Shlipak et al., 2001). Einige Studien

konnten nachweisen, dass arterielle Gefäßveränderungen und eine gesteigerte arterielle Steifigkeit ein unabhängiger Marker und Vorhersageparameter für das kardiovaskuläre Risikoprofil und die kardiale Mortalität bei dialysepflichtigen Patienten sind (Cohen et al., 2002; Ritz et al., 2003). Durch eine milde Niereninsuffizienz wird das kardiovaskuläre Risiko erheblich gesteigert und nimmt im Verhältnis zur abnehmenden Nierenfunktion zu (Mann et al., 2002, 2003; Ritz 2003; Ruilope et al., 2001; Kindler, 2011).

Bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen sind arteriosklerotische Gefäßveränderungen und eine verminderte Gefäßelastizität typische Befunde. Die arteriosklerotischen Gefäßveränderungen zeichnen sich durch die Verringerung der Gefäß-Compliance aus, die mit gesteigerter Fibrose, Verlust der elastischen Fasern und erheblicher Verkalkung der Mediaschicht der arteriellen Gefäßwand einhergeht (Gusbeth-Tatomir et al., 2007). Die Gefäßverkalkungen beginnen schon, unabhängig vom Alter, bei leicht eingeschränkter Nierenfunktion. Bei Hämodialysepatienten nimmt die Rate der Gefäßverkalkungen und die Verminderung der arteriellen Gefäß-Compliance mit Dauer der Dialysebehandlung, dem erhöhten Plasma-Fibrinogenspiegel, dem Gebrauch von calciumhaltigen Phosphatbindern und mit zunehmendem Alter zu (Guérin et al., 2000; Merjanian et al., 2003; Moe et al., 2003; Toussaint et al., 2009). In fast 50% der Fälle hat sich der Prozess bereits vor Beginn der Hämodialyse in Gang gesetzt. Vaskuläre Verkalkungen sind bei 47% der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Stadium 4, bei 71% der Patienten mit Peritonealdialyse und bei 73% der Hämodialyse-Patienten zu beobachten (Sigrist et al., 2006). Dies wirkt sich auf die arterielle Gefäßelastizität aus.

In diesem Zusammenhang zeigten Sigrist et al. (2006), dass Verkalkungen der Gefäße und eine damit verbundene vermehrte arterielle Steifigkeit unabhängige Vorhersageparameter für alle Ursachen der kardiovaskulären Mortalität bei Patienten mit terminalem Nierenversagen sind. Verbecke et al. (2010) registrierten bei 1084 prävalenten Dialysepatienten aus 47 europäischen Dialysezentren innerhalb von 2 Jahren 234 Todesfälle und 91 nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse. Auch hier waren Verkalkungen der abdominalen Aorta und die zentrale arterielle Gefäßsteifigkeit unabhängige Prädiktoren für Todesfälle und nicht-fatale kardiovaskuläre Ereignisse. Scholze et al. (2009) konnten an 538 Hämodialysepatienten innerhalb von 19 Monaten

nachweisen, dass die arterielle Gefäßsteifigkeit der verstorbenen 217 Patienten (40 %) signifikant höher war als bei den überlebenden Patienten.

Durch Verkalkungen der Arterienwand wird die Steifigkeit der arteriellen Gefäßwände forciert. Durch diesen Prozess verliert die Gefäßwand ihre elastische Eigenschaft. Folglich wirkt sich dies auf die hämodynamischen Vorgänge im arteriellen Gefäßsystem aus, die zu pathologischen Veränderungen am Herz (verstärkte Nachlast, Linksherzhypertrophie, Ischämie, Herzinsuffizienz) und in der Mikrozirkulation von Gehirn (subkortikale Enzephalopathie, Demenz, Insult) und Niere (Albuminurie, Niereninsuffizienz) führt. Das Herz ist durch die im Alter hervortretende Erhöhung des systolischen Blutdruckes gefährdet, denn mit der Abnahme der Gefäßelastizität nimmt die Pulswellengeschwindigkeit zu. Dadurch verlagert sich die Pulswellenreflexion auf die frühe Systole und führt folglich zur isolierten Zunahme des systolischen Blutdruckes und zur Abnahme des diastolischen Blutdruckes (O'Rourke et al., 1999; Franklin et al., 1997). Die Nachlast erhöht sich, es folgt eine Linksherzhypertrophie. Die myokardiale Durchblutung wird zusätzlich verringert durch die abnehmende Diastolendauer und den diastolischen Blutdruck. Letztlich wird eine Herzinsuffizienz hervorgerufen und auch die kardiovaskuläre Sterblichkeit erhöht (Shoji et al., 2010). Die Mikrozirkulation wird stark durch die Erhöhung des Pulsdruckes verändert, der wiederum durch die Abnahme der Pufferkapazität der elastischen Gefäße hervorgerufen wird. Die vermehrte Albuminausscheidung und die verminderte Kreatininclearance der Niere werden mit dem Ausmaß der arteriellen Steifigkeit in Verbindung gebracht (Hermanns et al., 2007). Mit abnehmender GFR nimmt auch die arterielle Gefäßelastizität ab (Briet et al., 2006; London et al., 2001; Wang et al., 2005).

Zusätzlich sind dialysepflichtige Patienten anfälliger eine Hyperkalziämie zu erleiden. Dies wird unter anderem durch eine hohe Kalziumkonzentration im Dialysat hervorgerufen, was der Verhinderung der Entstehung eines sekundären Hyperparathyreoidismus und einer renalen Osteopathie dienen soll (Goldsmith et al., 2004). LeBoeuf et al. (2011) fanden einen Anstieg der aortalen Pulswellengeschwindigkeit innerhalb von 6 Monaten bei Hämodialysepatienten mit einem Dialysatkalzium von 1,37 mmol/l, nicht aber bei Verwendung einer Kalziumkonzentration von 1,12 mmol/l.

Die Prävalenz der chronischen Nierenersatztherapie nimmt durch die Zunahme der chronischen Nierenerkrankungen zu. Weltweit sind mehr als 1,5 Mio. Menschen von der Dialyse abhängig oder leben mit einer Spenderniere. Diese Anzahl wird sich in den nächsten 10 Jahren voraussichtlich verdoppeln. In Deutschland stieg die Anzahl der Dialysepatienten von 1995 mit 511 pro Million Einwohner (pmp) bis 2006 auf 808 pmp. Dabei ist die Hämodialysebehandlung mit >90 % das am häufigsten angewandte Dialyseverfahren unter den Methoden der chronischen Nierenersatztherapie (Kindler, 2011). Obwohl die Hämodialysebehandlung seit Jahrzehnten ein Routineverfahren ist ergeben sich doch Herausforderungen bei der kontinuierlichen Überwachung des Kreislaufes und bei der Bestimmung der adäquaten Dialyседosis zur Erlangung des optimalen individuellen Gewichtes der Dialysepatienten. Bisher erfolgt die Kontrolle der hämodynamischen Parameter durch wiederholte Blutdruckmessungen durch die Pflegepersonen während der Hämodialysebehandlung, was personalintensiv ist und durch Steuerung der maschinellen Ultrafiltration über das Blutvolumen, was kostenintensiv ist. Mit der digitalen Photoplethysmographie steht eine kaum genutzte Möglichkeit zur kontinuierlichen Überwachung der Kreislauf-Parameter während der Hämodialyse zur Verfügung. Durch einige Studien wurde sie als ein nicht-invasives, reproduzierbares und leicht durchführbares Messverfahren beschrieben (Burkert et al., 2006; Kelly et al., 1989; Millasseau et al., 2002, 2003; Takazawa et al., 1998; Goldman et al., 2000; Scholze et al., 2007). Dabei wird kontinuierlich während der Dialysebehandlung durch einen auf die Fingerkuppe des Mittelfingers aufgeklebten Sensor unabhängig vom Personal oder Untersucher die Veränderungen des digital erfassten Volumenpulses wiedergegeben. Durch die einmalige Beschaffung ist die Untersuchung auch kostengünstig.

Die reversible Dehnbarkeit der arteriellen Gefäße oder auch die Gefäß-Compliance (C) ist ein entscheidender Faktor für die Aufrechterhaltung eines zyklisch pulsatilem Blutflusses zwischen Herz und Gefäßsystem. Die Veränderungen der Gefäß-Compliance können durch Pulswellenanalyse mittels eines Sphygmographen nicht-invasiv, einfach, risikolos und reproduzierbar bestimmt werden. Dabei werden der Index der Elastizität der großen Gefäße (C1) und der Index der Elastizität der kleinen Gefäße (C2) als Maß für die Gefäß-Compliance ermittelt.



In den letzten Jahren hat die Untersuchung der arteriellen Gefäßeigenschaften zur Prävention der kardiovaskulären Ereignisse zunehmend an Bedeutung gewonnen. Im Laufe der Zeit etablierte sich die Analyse der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) zur Bestimmung der arteriellen Gefäßelastizität als eine einfache Standardmethode (Breithaupt-Gogler et al., 1999,). Jadhav et al. (2005) konnten mit dieser Methode sogar zeigen, dass die Pulswellengeschwindigkeit eine gute Korrelation mit der arteriellen Gefäßsteifigkeit und Dehnbarkeit hat und so eine nützliche Methode zur Beurteilung von Arteriosklerose ist. Dabei ist die Pulswellengeschwindigkeit die Geschwindigkeit zwischen zwei bestimmten Standorten im arteriellen System. Seit Anfang dieses Jahrhunderts erfährt auch die Analyse der Pulswelle und der Pulswellenreflexion zur Charakterisierung der Gefäßeigenschaften eine zunehmende Bedeutung, die durch Sphygmographie tonometrisch und computergestützt nicht-invasiv ermittelt werden kann (Filipovsky et al., 2000; Wilkinson et al., 1998; Siebenhofer et al., 1999; Savage et al., 2002; Tahvanainen et al., 2009; Holland et al., 2008; Frimodt-Møller et al., 2008; Korpas et al., 2006; Scholze et al., 2007). In dieser Arbeit wird auch dieses tonometrische und computergestützte Verfahren zur nicht-invasiven Analyse der Gefäßeigenschaften herangezogen und im Folgenden näher beschrieben.

## 1.2 Fragestellung

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz haben eine deutlich erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität im Vergleich zur Gesamtbevölkerung. Dabei sind die arteriellen Gefäßveränderungen und die gesteigerte arterielle Gefäßsteifigkeit ein unabhängiger Marker und Vorhersageparameter für das kardiovaskuläre Risikoprofil und die kardiale Mortalität bei dialysepflichtigen Patienten.

Eine Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit gilt als sensitives Werkzeug in der Präventivmedizin und soll nun in der vorliegenden Arbeit bei chronischen Hämodialysepatienten mittels digitaler Photoplethysmographie und Applanationstonometrie vor und nach der Hämodialysebehandlung durchgeführt werden und mit den Daten im dialysefreien Intervall verglichen werden.

Dabei ergeben sich die folgenden Fragestellungen:

1. Beeinflusst die Hämodialysebehandlung die Steifigkeit der großen Gefäße (S1) und die Steifigkeit der kleinen Gefäße (S2)? Dazu wurden Messungen mittels Applanationstonometrie vor und nach einer Hämodialysebehandlung durchgeführt.
2. Bestehen für S1 oder S2 Unterschiede bei einer Bestimmung an einem Dialysetag und einer Bestimmung an einem dialysefreien Tag? Dazu wurden Werte vor und nach Hämodialysebehandlung sowie nach einem dialysefreien Intervall von 48 Stunden gemessen.
3. Beeinflusst eine Hämodialysebehandlung den Reflective Index (RI)? Dazu wurden die RI-Werte vor und nach der Dialyse mit dem digitalen Photoplethysmographen bestimmt und mit den RI-Werten im dialysefreien Intervall verglichen.
4. Wie reproduzierbar sind die Bestimmungen von S1, S2 oder RI bei Hämodialysepatienten?

## **2 MATERIALIEN UND METHODEN**

### **2.1 Geräte**

Applanationstonometer: HDI/PulseWaveTMCR-2000 Research CardioVascular Profiling System; Hersteller: HDI Hypertension Diagnostics, Inc., Eagen Minnesota, USA.

SphygmoCor System: Pulse Wave Velocity System, PWV/Blood Pressure Analysis System BPAS, Hersteller: AtCor West Ryde, Australia.

Digitale Photoplethysmographie: Pulsoxymeter Vitaguard VG3000, Hersteller: GeTeMed (Teltow, Deutschland); Sensor LNOP-Adult SpO2, Masimo Corp., CA, USA.

### **2.2 Methoden**

Insgesamt erfolgte die Untersuchung bei 70 hämodialysepflichtigen Patienten, die sich alle im Stadium 5 der chronischen Niereninsuffizienz nach Definition der National Kidney Foundation befanden und regelmäßig 3x wöchentlich hämodialysiert wurden. Dabei sollten folgende Voraussetzungen erfüllt sein: Volljährigkeit, Patienten beiderlei Geschlechts, Zustimmungsfähigkeit, schriftliche und mündliche Zustimmung. Für die Durchführung der Studie lag ein zustimmendes Votum der zuständigen Ethik-Kommission der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, vor. Die Untersuchung erfolgte nach entsprechender Aufklärung und schriftlicher Einwilligungserklärung der Patienten. Einzelne Voruntersuchungen zur Etablierung der digitalen Photoplethysmographie, HDI PulsWave Research CardioVascular Profiling Instrument und SphygmoCor/PWV Blood Pressure Analysis System BPAS wurden bei gesunden Kontrollpersonen durchgeführt.

Die Dauer der einzelnen Hämodialysebehandlungen lag jeweils bei etwa 4 Stunden. Dabei wurde ein Kapillardialysator mit einer biokompatiblen Polysulfonmembran (F8, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland) und als Puffersubstanz im Dialysat Bikarbonat eingesetzt. Alle 70 Patienten wurden jeweils vor und nach der Hämodialysebehandlung einer Untersuchung unterzogen (Tag 1). Bei 36 von 70 Patienten wurde die Untersuchung am darauffolgenden Dialysetag (Tag 2) wiederholt. Dabei diente die zweite Untersuchung der Kontrolle der Reproduzierbarkeit der Daten.

Zusätzlich wurde bei 21 dieser 36 Patienten eine dritte Untersuchung (P) an einem dialysefreien Tag durchgeführt, um diese Daten mit denen von Tag 1 und Tag 2 zu vergleichen. Zusammengefasst sieht dies folgendermaßen aus:

Tag 1: Erste Untersuchung (Fragebogen, Vitalparameter, Blutentnahme, Messung der Gefäßparameter bei 70 Patienten vor und nach der Hämodialysebehandlung.

Tag 2: Zweite Untersuchung (Vitalparameter, Blutentnahme, Messung der Gefäßparameter) bei 36 von 70 Patienten vor und nach der Hämodialysebehandlung.

Tag P: Dritte Untersuchung (Messung der Gefäßparameter) bei 21 von 36 Patienten am dialysefreien Tag.

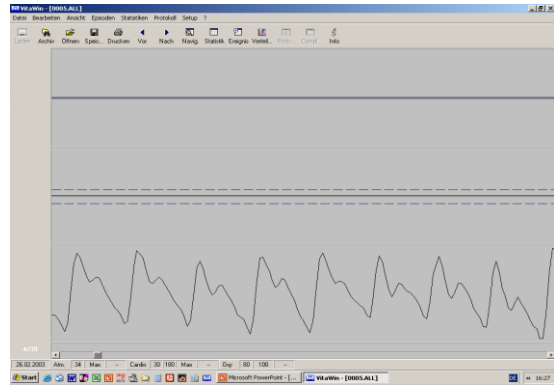
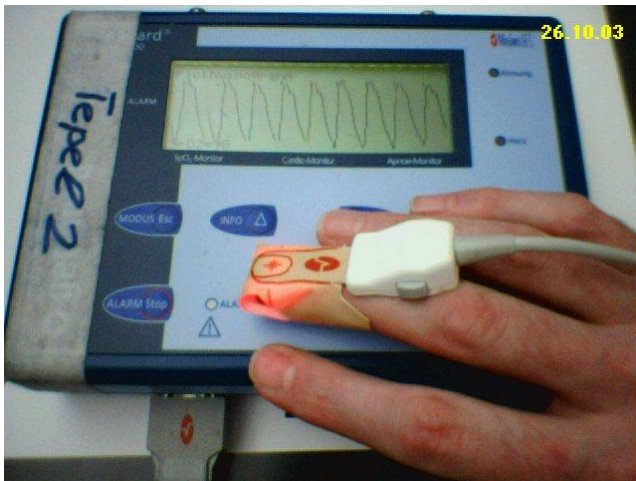
Am Tag 1 erfolgte zur Charakterisierung der Patienten vor Beginn der Dialysebehandlung die Befragung mittels eines standardisierten Fragebogens, der vom Untersucher ausgefüllt wurde. Der Fragebogen umfasste folgende Daten: Geschlecht, Alter, Körpergewicht, Körpergröße, Körperoberfläche, Body Mass Index, Vitalparameter, Alkohol- und Zigarettenkonsum, frühere kardio-, peripher- und cerebrovaskuläre Erkrankungen sowie aktuelle Angaben zur koronaren Herzerkrankung (KHK), zu kardiovaskulären Erkrankungen, zur peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), zu arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Art der Nierenerkrankung, Dauer der Einzeldialysen (in Stunden) sowie zur aktuellen Medikation und zu laborchemischen Daten.

Die Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Pulsdruck) und die laborchemischen Daten wurden am Tag 1 und Tag 2 unmittelbar vor Start der Dialysebehandlung erhoben. Bestimmt wurden laborchemisch die Elektrolyte Natrium, Kalium, Calcium und Phosphat, die Retentionsparameter Harnstoff, Kreatinin und Harnsäure sowie der Gesamteiweißgehalt. Am Ende der Dialysebehandlung erfolgte erneut eine Blutentnahme zur laborchemischen Bestimmung der oben genannten Elektrolyte, Retentionsparameter und von Gesamteiweiß sowie die Bestimmung der Vitalparameter. Die Messungen der Gefäßparameter (Pulscurve und arterielle Gefäßsteifigkeit) erfolgten mittels digitaler Photoplethysmographie und Applanationstonometer und werden im nachfolgenden Methodenteil näher beschrieben.

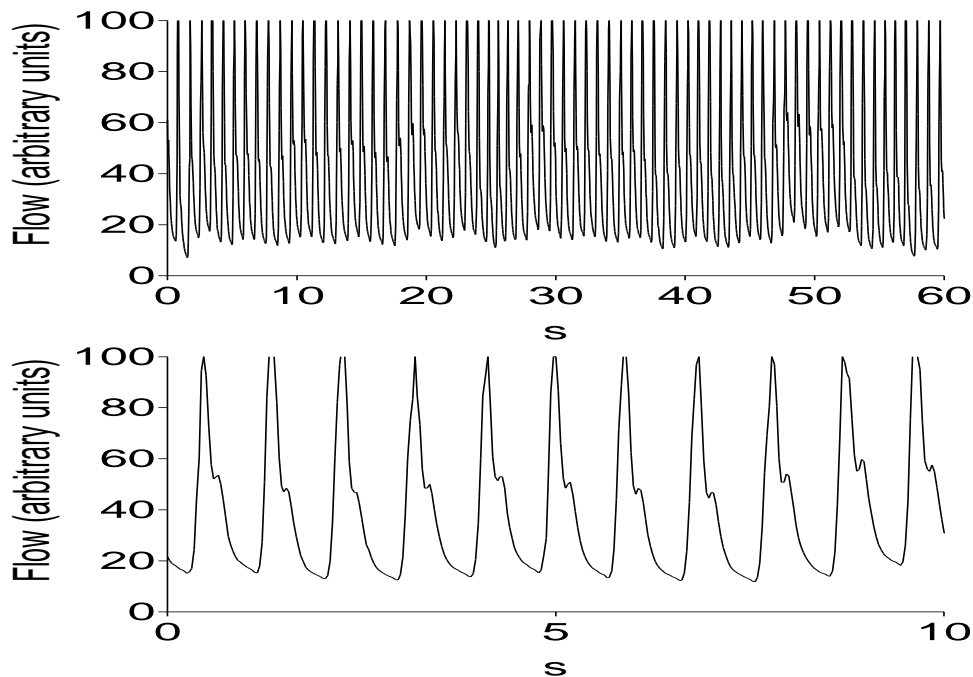
### 2.2.1 Digitale Photoplethysmographie

Die digitale Photoplethysmographie ist eine nicht-invasive, für den Patienten belastungsfreie und risikolose apparative Untersuchungsmethode zur Analyse der Pulswellen, die transkutan auf der Erfassung der Reflexion ausgesendeter Infrarotlicht-Strahlen am Fingerweichteilgewebe basiert (Millasseau et al., 2002, 2003; Takazawa et al., 1998; Goldman et al., 2000). Das Verfahren beruht auf folgendem Prinzip: Das Pulsoxymeter Vitaguard VG3000 der Firma GeTeMed (Teltow, Deutschland) ist mit einem Sensor (LNOP-Adult SpO2 Sensor; Masimo Corporation CA, USA) ausgestattet, der in einem Fingerclip integriert ist. Die **Abbildung 1** (Abbildung modifiziert nach der Dissertation Jerome Abraha, Berlin 2005) zeigt die Messapparatur in situ. Der Fingerclip wird nun vor Beginn der Hämodialysebehandlung bei allen Patienten auf eine Fingerkuppe, bevorzugt den Mittelfinger des Nichtshuntarmes aufgeklebt. So werden während der Dialysedauer mit dem digitalen Photoplethysmographen die Pulswellen bei jedem Herzschlag kontinuierlich aufgezeichnet, ohne dass der Patient oder die Hämodialysebehandlung beeinträchtigt wird. Dabei werden vom Sensor Infrarotlicht-Strahlen abgegeben und gleichzeitig die reflektierten Strahlen registriert und am Pulsoxymeter simultan als Volumenpulswelle wiedergegeben. Da das gesendete Infrarotlicht eine bestimmte Wellenlänge hat, welches vom Hämoglobin im Vergleich zum umgebenden Gewebe besonders gut absorbiert wird, bedeutet dies, dass eigentlich die nicht vom Hämoglobin aufgenommene Menge an Strahlen erfasst wird. Daraus kann man wiederum bei Veränderungen der reflektierten Strahlen indirekt auf die Blutvolumenschwankungen schließen; sie sind zum zirkulierenden Blutvolumen indirekt proportional (Takazawa et al., 1998). Das in der Peripherie ankommende Blutvolumen ist wiederum von dem aktuellen Gefäßzustand abhängig, das heißt bei dilatierten Gefäßen besteht durch die erhöhte Durchblutung eine Verminderung der Reflexion und umgekehrt.

Mit dem digitalen Photoplethysmographen wurden kontinuierlich 32 Werte pro Sekunde gemessen, aufgezeichnet, anschließend auf einen PC übertragen und mit einer speziell entwickelten Software auf der Basis von Microsoft Excel for Windows ausgewertet. Daten bestehend aus jeweils 150 Sekunden wurden zu einzelnen Mess-Episoden zusammengefasst. **Abbildung 2** (Abbildung modifiziert nach der Dissertation Jerome Abraha, Berlin 2005) zeigt ein typisches Beispiel für das kontinuierliche Monitoring der Volumenpulswelle.



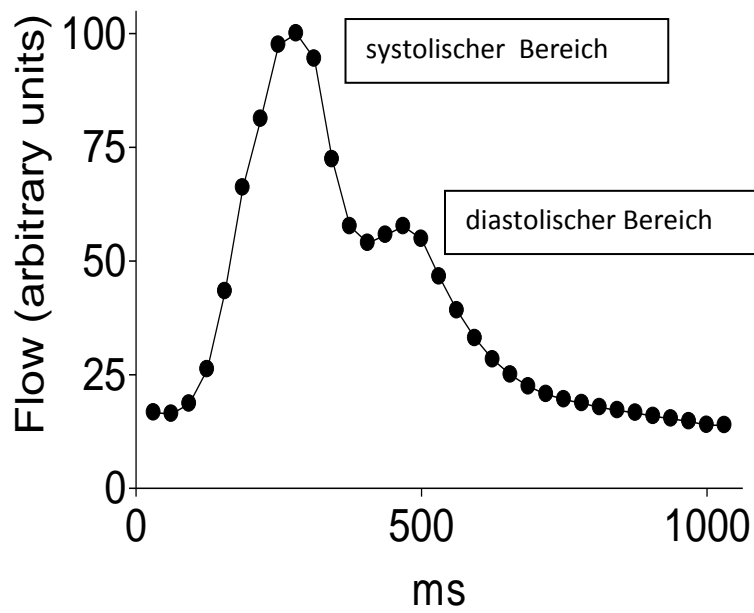
**Abbildung 1.** Abgebildet ist die digitale Photoplethysmographie zur Erfassung der Volumenpulswelle. Linke Abbildung: Sensor ist am Mittelfinger eines Patienten angebracht. Rechte Abbildung: eingelesene Daten. (Abbildungen modifiziert nach der Dissertation Jerome Abraha, Berlin 2005)



**Abbildung 2.** Darstellung der kontinuierlich erfassten Volumenpulswellen durch die digitale Photoplethysmographie, die über eine Zeitspanne von 60 Sekunden (Abbildung oben) und 10 Sekunden (Abbildung unten) registriert worden sind. (Abbildungen modifiziert nach der Dissertation Jerome Abraha, Berlin 2005).

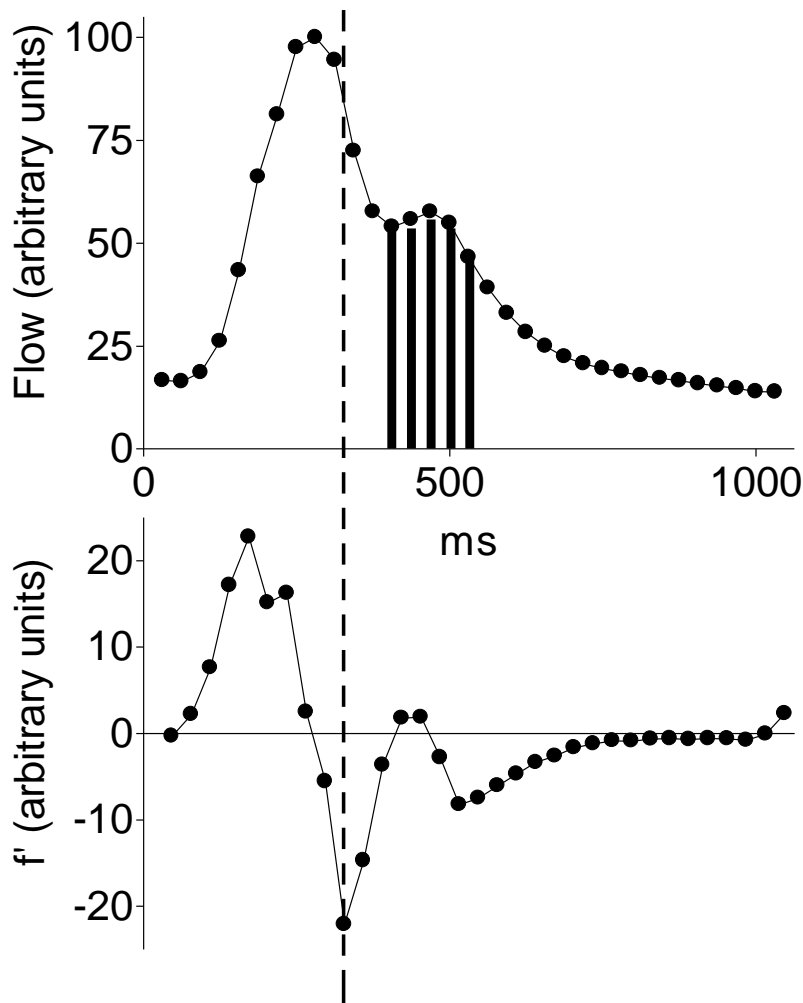
Die durch das Pulsoxymeter digital aufgezeichnete Pulswellenkontur besteht nach Millasseau et al. (2003) aus zwei Anteilen: dem initialen systolischen

Pulswellenanteil und dem darauffolgenden späteren diastolischen Pulswellenanteil (**Abbildung 3**) (Abbildung modifiziert nach der Dissertation Jerome Abraha, Berlin 2005). Der Auswurf des Blutvolumens aus dem linken Ventrikel erzeugt eine fortlaufende Volumenpulswelle, die zum ersten Gipfel mit dem absoluten Maximum der Pulscurve führt und damit den systolischen Pulswellenanteil bildet. Der absteigende diastolische Anteil der Kurve wird durch die Reflexion der Pulswelle in der Peripherie gebildet (Millasseau et al., 2002 und 2003). Die Art der Reflexion ist entsprechend von der Elastizität der peripheren arteriellen Gefäßwände abhängig und charakterisiert dadurch den aktuellen Zustand der peripheren Gefäße. Aus diesem Grund wurden die diastolischen Anteile näher analysiert und somit der Reflective Index (RI) bestimmt. Zur Bestimmung des RI und zur Charakterisierung des diastolischen Anteils der Pulscurve wurde für jede Pulswelle mit der ersten Ableitung ( $f'$ ) das lokale Minimum dieser Funktion berechnet (Graphpad Prism 3.0, Graphpad Software, San Diego, CA, USA). Aus dem lokalen Minimum der ersten Ableitung ergibt sich der Wendepunkt der Pulswelle. Um aber genau die diastolische „Schulterregion“ zu erfassen, werden die dritten bis siebten Messpunkte im Anschluss an den Wendepunkt, die in einem Intervall zwischen 93 Millisekunden bis 218 Millisekunden liegen, aussortiert und daraus der Mittelwert gebildet. Dieser Mittelwert im Verhältnis zu der maximalen Amplitude der Pulscurve in Prozent wird dann als RI bezeichnet und charakterisiert damit die „Schulterregion“ des diastolischen Kurvenanteils, welches hauptsächlich durch die Reflexion der Pulswelle in der Peripherie hervorgerufen wird (O'Rourke et al., 1996). Der RI ist also ein Maß für die reflektiven Eigenschaften der peripheren arteriellen Gefäße und der RI kann als ein Charakteristikum des diastolischen Anteils der Pulscurve kontinuierlich während der Hämodialysebehandlung gemessen werden. **Abbildung 4** (Abbildung modifiziert nach der Dissertation Jerome Abraha, Berlin 2005) zeigt eine detaillierte Auswertung einer Pulscurve. Dabei wurde der RI immer als Mittelwert aus allen Pulscurven, die innerhalb von 150 Sekunden aufgezeichnet wurden, angegeben und beinhaltet mehr als 150 Pulswellen.



**Abbildung 3.** Analyse der mittels digitaler Photoplethysmographie bestimmten Pulswellenkontur. Der systolische Bereich, der aus dem linken Ventrikel ausgeworfen wird, entspricht der voranschreitenden pulsatilen Druckwelle. Der nachfolgende diastolische Bereich entsteht durch die Reflexion der Pulsquelle in der Peripherie (Abbildung modifiziert nach der Dissertation Jerome Abraha, Berlin 2005).



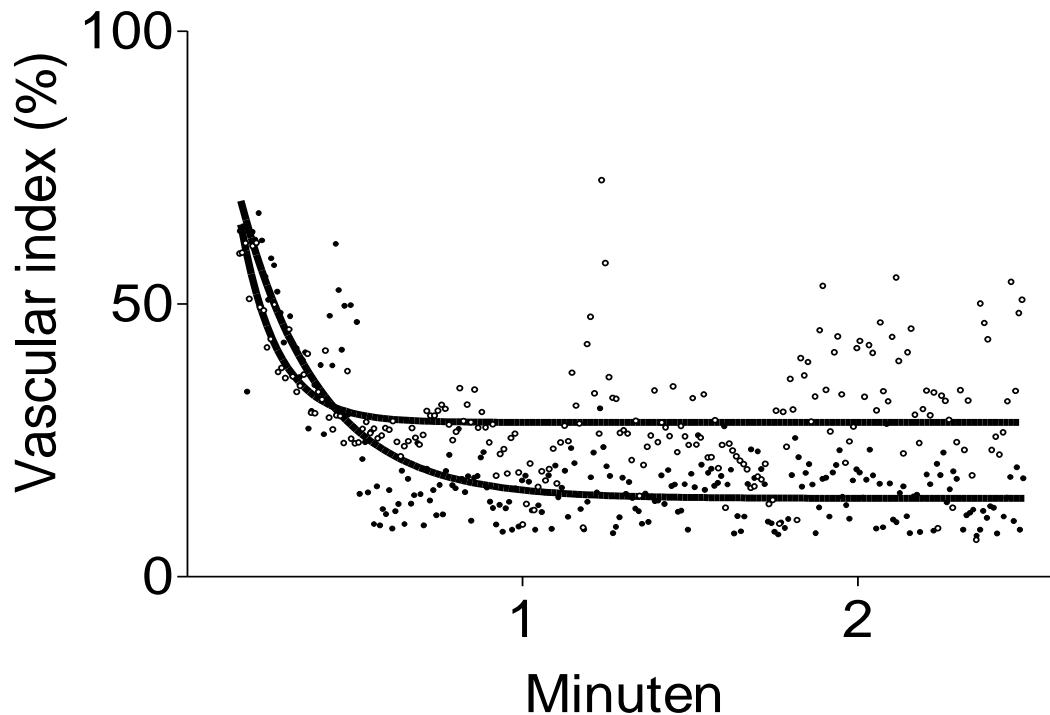


**Abbildung 4.** Darstellung der Bestimmung des Reflective Index. Da der RI als Charakteristikum des diastolischen Anteils der Pulscurve gilt, wird eine genaue Analyse des diastolischen Anteils der Pulscurve durchgeführt. Die Pulswelle (Abbildung oben) erhält man durch digitale Photoplethysmographie. Die Bildung der ersten Ableitung ( $f'$ ) für jede Pulscurve (Abbildung unten) und die automatische Analyse des lokalen Minimums dieser Funktion, entsprechen genau dem Wendepunkt der Pulscurve (nicht durchgezogene Linie). Die Mittelwerte der Daten des 3. bis 7. Messpunktes (fünf breite Linien), die dem Wendepunkt der Pulscurve folgen stellen den Reflective Index dar. (Abbildungen modifiziert nach der Dissertation Jerome Abraha, Berlin 2005).

Zusätzlich wurden die Reflective Indices unmittelbar nach Anlegen eines Staus am Anfang und am Ende der Hämodialysebehandlung analysiert. Die durch den Stau kurzzeitig hervorgerufene Verminderung des arteriellen Blutstroms und die daraus resultierende reaktive Hyperämie sollen dazu dienen, die Gefäßreagibilität in dieser Phase zu beschreiben. Zur genauen Analyse der unmittelbaren Veränderungen im Anschluss an die Stauphase wurde die Messzeit auf 15 Sekunden beschränkt. Der Mittelwert der Messpunkte in dieser Zeitspanne wurde dann als  $RI_{15sec}$  bezeichnet.

Zudem wurde aus diesen Messpunkten der RI mit der am höchsten prozentualen Amplitude bestimmt und  $RI_{max}$  genannt.

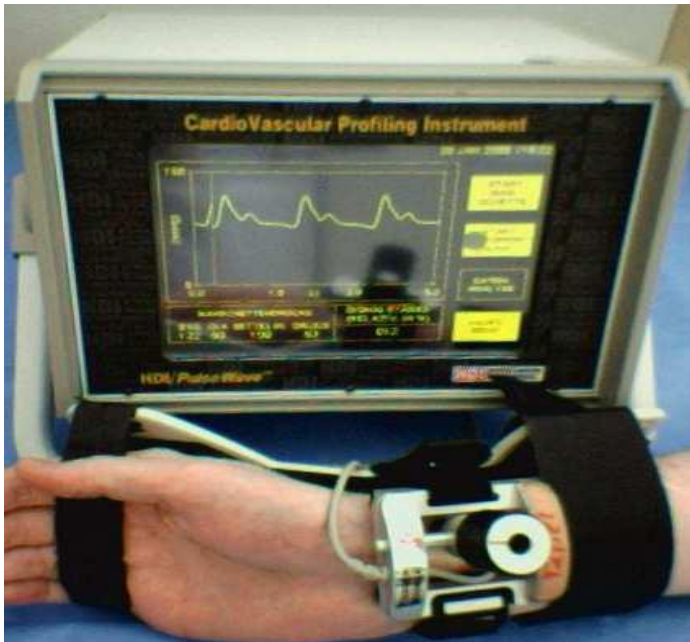
Die reaktive Hyperämie wurde mit einer Blutdruckmanschette ausgelöst. Die Blutdruckmanschette wurde auf die Oberarmseite des mit dem digitalen Photoplethysmographen versehenen Fingers angelegt und für fünf Minuten auf über systolische Blutdruckwerte aufgepumpt. Dadurch ergibt sich eine kurzzeitige Verminderung des arteriellen Blutstroms. Nach Lösen des Blutstaus durch Beseitigung der Manschettenkompression kommt es durch die flussabhängige Vasodilatation zur einer reaktiven Hyperämie mit Abfall des RI (Corretti et al., 2002). Man geht heute davon aus, dass zur Vermittlung dieser Reaktion EDRF (endothelium derived relaxing factor), calciumaktivierte Kaliumkanäle des Endothels mit Hyperpolarisation der Zellen (Cooke et al., 1991; Miura et al., 2001; Olesen et al., 1988) und die endotheliale Stickoxid (NO)- Synthase wichtige Mediatoren der flussabhängigen Dilatation, der „flow mediated dilation“ (Joannides et al., 1995; Pohl et al., 1985) darstellen. Bei gesunden Probanden fällt der  $RI_{15sec}$ -Wert nach initialem Anstieg unter den Wert des RI bestimmt in der Periode vor Stau ab. Die Differenz zwischen dem RI nach Stau und dem RI vor Stau gilt als Maß für die Dilatation. Die **Abbildung 5** (Abbildung modifiziert nach der Dissertation Jerome Abraha, Berlin 2005) zeigt beispielhaft den Abfall des RI in Prozent für jede einzelne Pulswelle bei jedem Herzschlag über den Zeitraum einer Periode von 150 Sekunden während der reaktiven Hyperämie.



**Abbildung 5.** Beispielhafte Darstellung des Verlaufs des Reflective Index = Vascular Index (in Prozent). Markiert ist jeder einzelne Pulsschlag während der reaktiven Hyperämie, gemessen am Start (weiße Kreise) und Ende (schwarze Kreise) einer Hämodialysebehandlung. Wenn sich unter der Hämodialysebehandlung eine Verbesserung der flussabhängigen Vasodilatation entwickelt, fallen die Reflective Indices, gemessen am Ende der Dialyse unter die am Start der Dialyse ermittelten Werte ab. (Abbildung modifiziert nach der Dissertation Jerome Abraha, Berlin 2005).

### 2.2.2 Applanationstonometrie

Die Messung der Gefäß-Compliance erfolgte mit dem Gerät HDI PulseWave Research CardioVascular Profiling Instrument (Model CR-2000) der Firma HDI Hypertension Diagnostics Inc. (Eagen, Minnesota, USA). Dieses Instrument setzt sich aus dem Applanationstonometer, versehen mit einem Halteapparat und dem zylinderförmigen, piezoelektrischen Edstahlsensor mit einem Durchmesser von 1,27 cm, einem portablen Microcomputer, der wiederum mit einem SphygmoCor-System ausgestattet ist und einer in das Gerät integrierten Blutdruckmanschette zusammen. **Abbildung 6** (Abbildung modifiziert nach der Dissertation Alexandra-Nina Maier, Berlin 2006) zeigt das Messgerät in situ ohne die Blutdruckmanschette.



**Abbildung 6:** Darstellung des Messgeräts HDI/PulseWaveTMCR-2000 CardioVascular Profiling System. Der Applanationstonometer mit dem zylinderförmigen Sensor, der Halteapparatur und der gewinkelten Handgelenksschiene ist am Handgelenk eines Probanden angelegt. Im Hintergrund ist der tragbare Microcomputer zur direkten Visualisierung der Pulswellenkontur zu sehen. (Abbildung modifiziert nach der Dissertation Alexandra-Nina Maier, Berlin 2006).

Zunächst wurden die Pulswellen der A. radialis unmittelbar vor und nach der Hämodialysebehandlung dargestellt. Dabei wurde das Applanationstonometer mit dem zylinderförmigen Sensor senkrecht auf den am stärksten tastbaren Puls der A. radialis des supinierten Handgelenks des Nichtshuntarmes positioniert und durch die Halteapparatur mit leichtem Druck so fixiert, dass die longitudinale Achse der A. radialis durch möglichst engen Kontakt erfasst werden konnte. Wichtig ist, dass der Sensor einen möglichst nahen Kontakt zur A. radialis hat, um Störungen durch mangelnde Fixierung so weit wie möglich zu verhindern. Zusätzlich wurde durch eine gewinkelte Handgelenksschiene eine stabile Lage des Unterarms während der Untersuchung sichergestellt. Das in dem Applanationstonometer integrierte piezoelektrische Element diente zudem der Verstärkung des Pulswellensignals.

Die Pulswellen wurden vorerst durch eine vorausgehende oszillometrische Blutdruckmessung am Oberarm geeicht und während eines Zeitraumes von 30 Sekunden automatisch aufgezeichnet.

Aus den gemessenen Radialis-Pulswellen konnte dann mit Hilfe eines mathematischen Algorithmus die Compliance der großen Gefäße (C1) und die Compliance der kleinen

Gefäße (C2), sowie der totale periphere Widerstand (systemic vascular resistance, SVR) ermittelt werden (Arnett et al., 2001; Finkelstein & Cohn, 1992; McVeigh et al., 1999; Rietzschel et al., 2001). Die arterielle Steifigkeit der großen Gefäße (S1) und der kleinen Gefäße (S2) ergab sich aus den reziproken Werten von C1 und C2.

In der Messperiode vor und nach der Hämodialysebehandlung wurden zusätzlich noch folgende Parameter berechnet:

Daten wie das Geburtsdatum, die Größe (m) und das Gewicht (kg) des Patienten zur Bestimmung der Körperoberfläche (KÖF in m<sup>2</sup>) wurden in das Gerät vorher manuell eingegeben.

Die Körperoberfläche (KÖF in m<sup>2</sup>) berechnet sich nach der Formel:

- Körperoberfläche (KÖF) =  $0,007184 \times \text{Körpergröße}^{0,725} \times \text{Körpergewicht}^{0,425}$ .

Das Schlagvolumen (SV in ml) wird aufgrund von Alter (in Jahren), Herzfrequenz (HF pro Minute), Körperoberfläche (KÖF in m<sup>2</sup>) und Herzauswurfzeit (cardiac ejection time, CET in ms, bestimmt aus der Radialispulswelle) nach folgender Formel berechnet:

- Schlagvolumen (SV) =  $-6,6 + 0,25 \times (\text{CET} - 3,5) - 0,62 \times (\text{HR}) + 40,4 \times (\text{KÖF}) + 0,51 \times (\text{Alter})$ .

Der Schlagvolumen-Index (in ml/m<sup>2</sup>) berechnet sich aus Schlagvolumen (SV) dividiert durch die Körperoberfläche (KÖF):

- Schlagvolumen-Index =  $(\text{SV}) / (\text{KÖF})$

Das Herzschlagvolumen (cardiac output: CO in l/ml) berechnet sich nach der Formel:

- Cardiac output (CO) =  $(\text{SV}) \times (\text{HR})$ .

Der totale periphere Widerstand (systemic vascular resistance, SVR in Dynxsec/cm<sup>5</sup>) errechnet sich aus dem mittleren arteriellen Blutdruck geteilt durch das Herzschlagvolumen:

- Systemic vascular resistance (SVR) =  $\text{RRmean} / (\text{CO})$

Der Elastizitätsindex der großen Gefäße (C1), Elastizitätsindex der kleinen Gefäße (C2) und der induktive Widerstand (inductance, L) werden durch die nichtlineare Kurvenanpassung aus dem Kurvenverlauf des diastolischen Flusses errechnet.

Die arterielle Steifigkeit der großen Gefäße (S1 in mmHg/mL) und die arterielle Steifigkeit der kleinen Gefäße (S2 in mmHg/mL) berechnen sich nach der Formel:

- $S1 = 10/C1$  und  $S2 = 100/C2$ .

### **2.3 Statistik**

Die statistische Auswertung und die graphische Darstellung der erfassten Messdaten konnte durch die Verwendung des Computerprogramms GraphPad Prism 3.0 (GraphPad Software, San Diego, CA) und SPSS für Windows (Version 11.5; SPSS, Chicago, IL) verwirklicht werden. Dabei wurden alle kontinuierlich ermittelten Daten als Mittelwerte  $\pm$  SEM (Standardfehler der Mittelwerte) angegeben.

Für die statistische Signifikanz aller klinischen Messwerte vor und nach der Hämodialysebehandlung wurde der nicht-parametrisch gepaarte Wilcoxon-Mann-Whitney-Test und der parametrisch gepaarte Student t-test benutzt, wobei ein  $p < 0,05$  als ein signifikanter Unterschied bewertet wurde. Eine Assoziation zwischen den Hämodynamikparametern, Reflective Index und Arterial Stiffness (S1, S2) wurde durch Spearman- oder Pearson- Korrelation untersucht.

Die Reproduzierbarkeit der Bestimmung von Reflective Index (RI) und arterieller Gefäßsteifigkeit (S1, S2) aus der Pulswelle wurde nach der Bland-Altman Methode analysiert. Dazu wurde die prozentuale Abweichung aus zwei Messungen im Verhältnis zum Mittelwert gegen den Mittelwert aufgetragen.

### 3 RESULTATE

#### 3.1 Charakterisierung der Patienten

In der vorliegenden Arbeit wurden 70 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Stadium 5 eingeschlossen. Zum Zeitpunkt der Untersuchung (Tag 1 und Tag 2) wurde bei den Patienten (n=70 am Tag 1, n=36 am Tag 2) zur klinischen und laborchemischen Charakterisierung vor und nach der Dialysebehandlung Blut entnommen, die Blutdruckparameter gemessen und das Gewicht bestimmt. Zusätzlich wurde das Geschlecht, das Alter, die Körpergröße, der Body Mass Index und letztendlich die Dialysedauer des Patienten registriert. **Tabelle 1** zeigt eine Auflistung der klinischen Daten bei allen Patienten bei Aufnahme in die Studie.

**Tabelle 1: Klinische Charakteristika der 70 Patienten mit dialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz bei Aufnahme in die Studie. Die Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  SEM dargestellt.**

Parameter	Mittelwerte $\pm$ SEM
Alter (Jahre)	65,8 $\pm$ 1,8
Männer / Frauen (n/n)	51 / 19
Körpergröße (m)	1,72 $\pm$ 1,2
Körpergewicht (kg)	76,0 $\pm$ 2,1
Körperoberfläche (m <sup>2</sup> )	1,9 $\pm$ 0,0
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	25,5 $\pm$ 0,5

## 3.2 Effekt der Hämodialysetherapie

### 3.2.1 Tag 1

**Tabelle 2** zeigt eine Auflistung der Vitalparameter am Tag 1. Die durchschnittliche Dialysezeit betrug  $3,4 \pm 0,9$  Stunden. Das mittlere Ultrafiltrationsvolumen war  $1,7 \pm 0,1$  L.

**Tabelle 2: Vitalparameter vor und nach der Hämodialysebehandlung am Tag 1 bei 70 chronischen Hämodialysepatienten**

Parameter	vor Hämodialyse	nach Hämodialyse
Gewicht (kg)	$77,3 \pm 2,8$	$76,7 \pm 3,0$
Systolischer Blutdruck (mmHg)	$135,6 \pm 2,9$	$144,0 \pm 4,8$
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	$72,6 \pm 1,9$	$80,4 \pm 4,9$
Mittlerer Blutdruck (mmHg)	$96,8 \pm 2,4$	$105,5 \pm 4,8$
Pulsdruck (mmHg)	$63,0 \pm 1,8$	$69,4 \pm 3,2$
Pulsfrequenz (1/min)	$76,5 \pm 1,9$	$82,5 \pm 5,1$
<b>Mittelwerte <math>\pm</math> SEM</b>		

Tabelle 2 zeigt das Blutdruckverhalten vor und nach Hämodialysebehandlung. Durch die Hämodialysebehandlung stiegen systolischer und diastolischer Blutdruck, der Pulsdruck und der arterielle Mitteldruck. Die Pulsfrequenz erhöhte sich von  $76,5 \pm 1,9$  Schläge pro Minute (vor Hämodialyse) auf  $82,5 \pm 5,1$  (nach Hämodialyse).

Durch die Dialysetherapie kam es am Tag 1 zu einer Reduktion der Harnstoffkonzentration von  $142,0 \pm 9,7$  mg/dl auf  $63,7 \pm 6,9$  mg/dl. Die mittleren Kreatininkonzentrationen sanken von  $6,4 \pm 0,5$  mg/dl auf  $3,5 \pm 0,3$  mg/dl, bei Harnsäure von  $6,4 \pm 0,3$  auf  $3,0 \pm 0,3$  mg/dl, bei Kalium von  $5,0 \pm 0,1$  mmol/l auf  $4,1 \pm 0,1$  mmol/l und bei Phosphat von  $1,7 \pm 0,1$  mmol/l auf  $1,1 \pm 0,1$  mmol/l, während die Plasmakonzentrationen für Natrium und Gesamteiweiß unverändert blieben und die Plasmakonzentrationen für Calcium leicht anstiegen (Tabelle 3).



**Tabelle 3: Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure und Elektrolyte vor und nach Hämodialysebehandlung am Tag 1 (n=70)**

Parameter	Vor Dialyse	Nach Dialyse
Harnstoff (mg/dl)	142,0 ± 9,7	63,7 ± 6,9
Kreatinin (mg/dl)	6,4 ± 0,5	3,5 ± 0,3
Natrium (mmol/l)	136,0 ± 0,6	136,6 ± 0,6
Kalium (mmol/l)	5,0 ± 0,1	4,1 ± 0,1
Calcium (mmol/l)	2,1 ± 0,0	2,5 ± 0,0
Phosphat (mmol/l)	1,7 ± 0,1	1,1 ± 0,1
Harnsäure (mg/dl)	6,4 ± 0,3	3,0 ± 0,3
Gesamteiweiß (g/dl)	6,4 ± 0,1	6,7 ± 0,1

**Mittelwerte ± SEM**

Kardiale Parameter wurden ebenfalls vor und nach Hämodialysebehandlung gemessen. Sie sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

**Tabelle 4: Kardiale Parameter vor und nach Hämodialysebehandlung am Tag 1 (n=70)**

Parameter	Vor Dialyse	Nach Dialyse
Estimated cardiac ejection time (ms)	297,2 ± 5,7	282,6 ± 6,5
Estimated stroke volume (ml)	63,5 ± 2,4	59,3 ± 2,4
Estimated stroke volume index (ml/m <sup>2</sup> )	33,9 ± 1,2	31,8 ± 1,3
Estimated cardiac output (l/min)	4,6 ± 2,4	4,4 ± 0,1
Estimated cardiac index (l/min/m <sup>2</sup> )	2,4 ± 0,1	2,3 ± 0,1

**Mittelwerte ± SEM**

Durch die Dialysebehandlung wurden die in Tabelle 4 aufgelisteten Parameter nicht beeinflusst.

Die Bestimmung der arteriellen Gefäßsteifigkeit erfolgte mittels nicht-invasiver Gefäßmessung mit dem Applanationstonometer. Diese Parameter sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Durch die Hämodialysetherapie kam es zu einem leichten Anstieg der Steifigkeit der großen Gefäße (S1) von  $1,2 \pm 0,1$  mmHg/ml auf  $1,3 \pm 0,1$  mmHg/ml ( $n = 70$ ,  $p < 0,05$ ). Der Anstieg ist Hinweis für eine Vasokonstriktion unter der Hämodialysetherapie. Weiterhin kam es unter der Hämodialysetherapie zu einem signifikanten Anstieg der Steifigkeit der kleinen Gefäße (S2) von  $30,4 \pm 2,3$  mmHg/ml auf  $33,2 \pm 2,6$  ( $n = 70$ ,  $p < 0,05$ ).

**Tabelle 5: Gefäßsteifigkeit der großen (S1) und kleinen (S2) Gefäße vor und nach Hämodialysebehandlung am Tag 1 (n=70)**

Parameter	Vor Dialyse	Nach Dialyse
S1 (mmHg/ml)	$1,2 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$
S2 (mmHg/ml)	$30,4 \pm 2,3$	$33,2 \pm 2,6$

**Mittelwerte  $\pm$  SEM**

Mittels digitaler Photoplethysmographie wurde der Reflective Index (RI) bei den Patienten gemessen. Diese Parameter sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

**Tabelle 6: Nichtinvasive Messung des Reflective Index vor und nach Stau sowie vor und nach Hämodialysebehandlung am Tag 1 (n=70)**

Parameter	Vor Dialyse	Nach Dialyse
Reflective Index (%) vor Stau	33,8 ± 1,5	37,9 ± 1,4
Reflective Index (%) nach Stau	33,5 ± 1,4	36,0 ± 1,3
RI nach – vor (%)	-0,3 ± 0,8	-1,9 ± 1,2
RI 15 sec nach Stau (%)	40,6 ± 1,6	46,1 ± 2,7
RI 15 sec nach – vor (%)	6,8 ± 1,5	8,0 ± 3,0
RI max nach Stau (%)	49,8 ± 3,7	79,1 ± 20,0
RI max nach Stau – vor (%)	16,0 ± 3,5	41,3 ± 20,1

**Mittelwerte ± SEM**

Vor der Dialyse war der Wert vor Stau  $33,8 \pm 1,5$  %, nach Dialyse war er signifikant angestiegen auf  $37,9 \pm 1,4$  % (n=70, p<0.05). Dies spricht für eine Vasokonstriktion unter der Dialyse.

Als Maß für die Endothelfunktion wurden die Veränderungen des Reflective Index (RI) während einer reaktiven Hyperämie (nach Stau) gemessen.

Die Veränderungen des Reflective Index waren  $-0,3 \pm 0,8$  vor der Dialysebehandlung, nach der Dialysebehandlung waren die Veränderungen  $-1,9 \pm 1,2$ . Dies zeigt am ehesten eine Verbesserung der Endothelfunktion unter der Dialysebehandlung, möglicherweise durch die Entfernung von sogenannten Urämie-Toxinen.

Etwa 15 Sekunden nach Stau betrug der RI vor Dialyse  $40,6 \pm 1,6$  %, nach Dialyse  $46,1 \pm 2,7$  %. Die Differenz des RI 15 Sekunden nach versus vor Stau betrug vor Dialyse  $6,8 \pm 1,5$  %, nach Dialyse  $8,3 \pm 3,0$  %, sodass die Dilatation im Rahmen der Hyperämie durch die Dialyse nicht beeinflusst wird. Der maximale RI wurde nach Stau vor Dialyse mit  $49,8 \pm 3,7$  % gemessen, nach Dialyse mit  $79,1 \pm 20,0$  %. Die Differenz des

maximalen RI nach versus vor Stau war vor der Dialyse  $16,0 \pm 3,5$  %, nach der Dialyse  $41,3 \pm 20,1$  %.

### 3.2.2 Tag 2

Im Durchschnitt ergaben sich an diesem Tag folgende Resultate: Die durchschnittliche Dialysezeit betrug  $3,7 \pm 0,2$  Stunden. Das mittlere Ultrafiltrationsvolumen war  $1,4 \pm 0,1$  L. Das Alter der am Tag 2 untersuchten Patienten betrug  $66,9 \pm 2,3$  Jahre.

Tabelle 7 zeigt Blutdruckverhalten und Herzfrequenz vor und nach Dialysebehandlung am Tag 2. Durch die Dialysebehandlung stiegen systolischer Blutdruck, Pulsdruck und arterieller Mitteldruck, während der diastolische Blutdruck unverändert blieb.

Die Pulsfrequenz erhöhte sich signifikant von  $77,1 \pm 2,5$  Schläge pro Minute (vor Hämodialyse) auf  $81,7 \pm 3,1$  (nach Hämodialyse).

**Tabelle 7 : Systolischer und diastolischer Blutdruck sowie Pulsdruck und arterieller Mitteldruck vor und nach Hämodialysebehandlung am Tag 2 (n=36)**

Parameter	Vor Dialyse	Nach Dialyse
Systolischer Blutdruck (mmHg)	$133,1 \pm 4,2$	$141,9 \pm 5,1$
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	$71,9 \pm 2,9$	$71,8 \pm 2,8$
Pulsdruck (mmHg)	$62,6 \pm 2,6$	$70,1 \pm 3,5$
Arterieller Mitteldruck (mmHg)	$92,8 \pm 2,6$	$97,0 \pm 3,4$
Pulsfrequenz (1/min)	$77,1 \pm 2,5$	$81,7 \pm 3,1$

**Mittelwerte  $\pm$  SEM**

Unter Dialysetherapie kam es auch am Tag 2 zu einer deutlichen Reduktion von Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure und Phosphor, während die Plasmakonzentrationen für Natrium, Calcium und Gesamteiweiß leicht anstiegen (Tabelle 8).

**Tabelle 8: Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure und Elektrolyte vor und nach Hämodialysebehandlung am Tag 2 (n=36)**

<b>Parameter</b>	<b>Vor Dialyse</b>	<b>Nach Dialyse</b>
Harnstoff (mg/dl)	140,3 ± 26,4	54,4 ± 14,9
Kreatinin (mg/dl)	7,1 ± 1,0	3,0 ± 0,5
Natrium (mmol/l)	133,4 ± 2,2	135,6 ± 0,6
Kalium (mmol/l)	4,7 ± 0,3	4,5 ± 0,5
Calcium (mmol/l)	2,1 ± 0,1	2,5 ± 0,1
Phosphat (mmol/l)	1,6 ± 0,4	0,9 ± 0,1
Harnsäure (mg/dl)	6,1 ± 0,6	2,0 ± 0,3
Gesamteiweiß (g/dl)	5,9 ± 0,3	6,4 ± 0,5

**Mittelwerte ± SEM**

Auch am Tag 2 wurden kardiale Parameter vor und nach Hämodialysebehandlung gemessen. Sie sind Tabelle 9 zusammengefasst. Diese Parameter wurden durch die Hämodialysebehandlung nicht signifikant beeinflusst.

**Tabelle 9: Kardiale Parameter vor und nach Hämodialysebehandlung am Tag 2 (n=36)**

<b>Parameter</b>	<b>Vor Dialyse</b>	<b>Nach Dialyse</b>
Estimated cardiac ejection time (ms)	284,5 ± 10,9	279,0 ± 9,7
Estimated stroke volume (ml)	69,1 ± 7,6	56,1 ± 3,7
Estimated stroke volume index (ml/m <sup>2</sup> )	33,6 ± 1,8	29,5 ± 2,0
Estimated cardiac output (l/min)	8,9 ± 4,3	4,4 ± 0,2
Estimated cardiac index (l/min/m <sup>2</sup> )	2,5 ± 0,1	2,3 ± 0,1

**Mittelwerte ± SEM**

Die Bestimmung der arteriellen Gefäßsteifigkeit und des RI für den Tag 2 sind in den Tabellen 10 und 11 dargestellt.

**Tabelle 10: Gefäßsteifigkeit der grossen (S1) und kleinen (S2) Gefässe vor und nach Hämodialysebehandlung am Tag 2 (n=36)**

<b>Parameter</b>	<b>Vor Dialyse</b>	<b>Nach Dialyse</b>
S1 (mmHg/ml)	1,1 ± 0,1	1,5 ± 0,1
S2 (mmHg/ml)	33,3 ± 5,7	37,1 ± 4,6

**Mittelwerte ± SEM**

Ebenso wie am Tag 1 nahmen auch am Tag 2 durch die Dialysebehandlung S1 und S2 signifikant zu.

**Tabelle 11 : Nicht-invasive Messung des Reflective Index (RI) vor und nach Stau sowie vor und nach Hämodialysebehandlung am Tag 2 (n=36)**

<b>Parameter</b>	<b>Vor Dialyse</b>	<b>Nach Dialyse</b>
Reflective Index (%) vor Stau	32,7 ± 1,8	35,6 ± 1,6
Reflective Index (%) nach Stau	33,8 ± 1,8	33,9 ± 1,5
RI nach – vor (%)	1,1 ± 0,9	-1,7 ± 1,2
RI 15 sec nach Stau (%)	41,2 ± 2,9	41,8 ± 3,0
RI 15 sec nach – vor (%)	8,5 ± 3,4	6,3 ± 3,1
RI max nach Stau (%)	58,0 ± 5,7	61,8 ± 4,9
RI max nach Stau – vor (%)	26,2 ± 6,1	26,2 ± 5,3

**Mittelwerte ± SEM**

Ebenso wie am Tag 1 stieg der RI nach Dialyse signifikant an. Die Dilatation nach Induktion einer Hyperämie blieb durch die Dialyse unbeeinflusst.

### **3.2.3 Dialysefreier Tag P**

Die Parameter für den dialysefreien Tag sind im Überblick in den Tabellen 12-15 aufgelistet.

**Tabelle 12: Vitalparameter am dialysefreien Tag bei 21 chronischen Dialysepatienten**

<b>Parameter</b>	<b>Dialysefreies Intervall</b>
Systolischer Blutdruck (mmHg)	134,3 ± 5,1
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	72,0 ± 2,8
Pulsdruck (mmHg)	62,3 ± 3,3
Arterieller Mitteldruck (mmHg)	93,8 ± 3,3
Pulsfrequenz (1/min)	74,9 ± 2,4

**Mittelwerte ± SEM**

Systolischer und diastolischer Blutdruck sowie Pulsdruck und arterieller Mitteldruck waren im dialysefreien Intervall vergleichbar den Werten vor Dialyse am Tag 1 und Tag 2.

**Tabelle 13: Kardiale Parameter im dialysefreien Intervall (n=21)**

<b>Parameter</b>	<b>Dialysefreies Intervall</b>
Estimated cardiac ejection time (ms)	296,9 ± 8,6
Estimated stroke volume (ml)	65,1 ± 4,4
Estimated stroke volume index (ml/m <sup>2</sup> )	34,2 ± 2,0
Estimated cardiac output (l/min)	4,7 ± 0,3
Estimated cardiac index (l/min/m <sup>2</sup> )	2,5 ± 0,5

**Mittelwerte ± SEM**



Die kardialen Parameter waren im dialysefreien Intervall vergleichbar den Werten vor Dialyse am Tag 1 und Tag 2.

**Tabelle 14: Gefäßsteifigkeit der großen (S1) und kleinen (S2) Gefäße im dialysefreien Intervall (n=21)**

Parameter	Dialysefreies Intervall
S1 (mmHg/ml)	1,1 ± 0,1
S2 (mmHg/ml)	27,2 ± 3,7

**Mittelwerte ± SEM**

Die Gefäßsteifigkeit war im dialysefreien Intervall vergleichbar den Werten vor Dialyse am Tag 1 und Tag 2.

**Tabelle 15: Nicht-invasive Messung des Reflective Index (RI) vor und nach Stau im dialysefreien Intervall (n=21)**

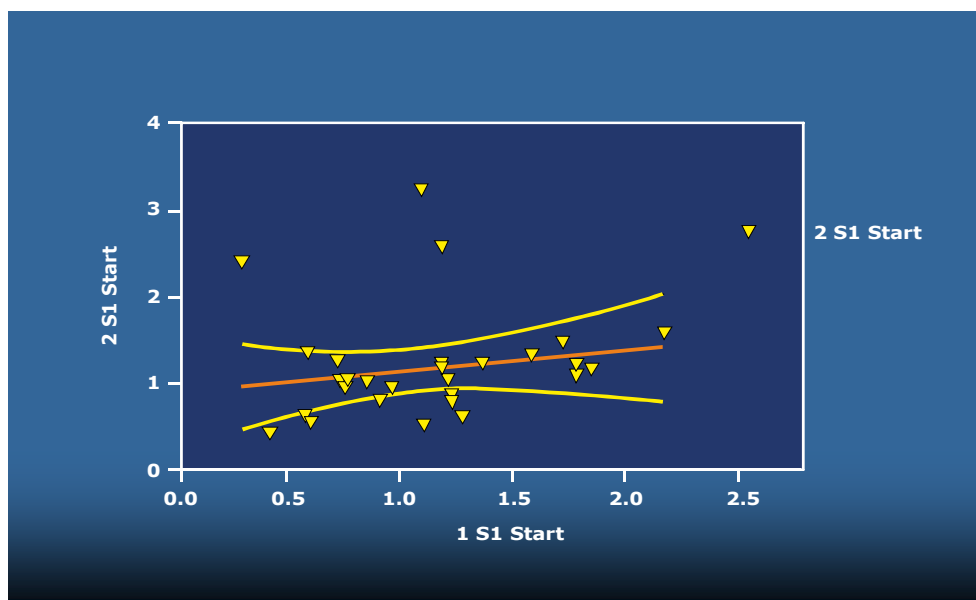
Parameter	Dialysefreies Intervall
Reflective index (%) vor Stau	37,5 ± 2,2
Reflective Index (%) nach Stau	33,2 ± 2,0
RI nach – vor (%)	-4,3 ± 1,1
RI 15 sec nach Stau (%)	58,3 ± 13,7
RI 15 sec nach – vor (%)	20,8 ± 13,7
RI max nach Stau (%)	107,7 ± 53,1
RI max nach Stau – vor (%)	70,0 ± 52,9

**Mittelwerte ± SEM**

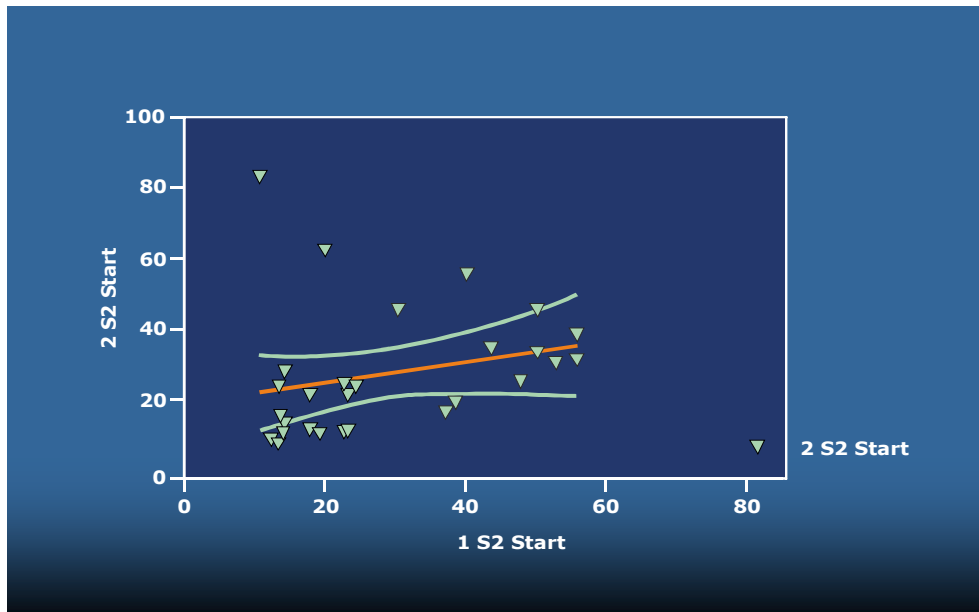
Im dialysefreien Intervall waren der RI nach – vor Stau, der RI 15 Sekunden nach Stau, der RI 15 Sekunden nach – vor Stau, der maximale RI nach Stau und der maximale RI nach Stau – vor deutlich höher als am Tag 1 oder am Tag 2 vor der Hämodialysebehandlung

### 3.3 Reproduzierbarkeit der arteriellen Gefäßsteifigkeit S1, S2 und des RI

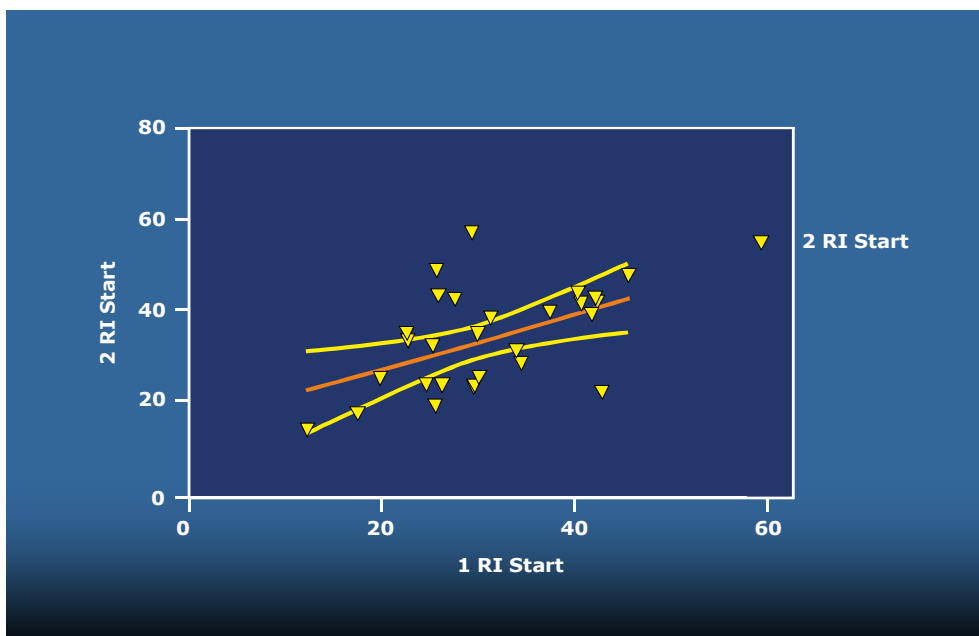
Zudem wurde überprüft, ob die arterielle Steifigkeit der großen (S1) und kleinen Gefäße (S2) nach einem Zeitraum von 48 Stunden zuverlässig mit der Applanationstonometrie ermittelt werden konnte. Hierfür wurden Messungen während der Hämodialysebehandlung an zwei aufeinander folgenden Tagen durchgeführt (Tag 1 und Tag 2). Die Ergebnisse dieser Messungen sind in Abbildung 7 und 8 dargestellt. Die Abbildungen 7 und 8 zeigen die gute Korrelation der Bestimmung der arteriellen Steifigkeit der großen (S1) und kleinen Gefäße (S2) an zwei aufeinander folgenden Tagen. Sowohl (S1) als auch (S2) korrelieren am Tag 1 und auch am Tag 2 signifikant miteinander.



**Abbildung 7.** Korrelation der Gefäßsteifigkeit der großen Gefäße (S1) an zwei aufeinander folgenden Dialysetagen (Tag 1 versus Tag 2). Aufgetragen sind die S1-Werte in mmHg/ml, die an zwei aufeinanderfolgenden Tagen (x-Achse=Tag 1 und y-Achse=Tag 2) zum Start der Dialyse gemessen worden sind. Regressions-Linien und 95% Konfidenz-Intervall sind dargestellt.



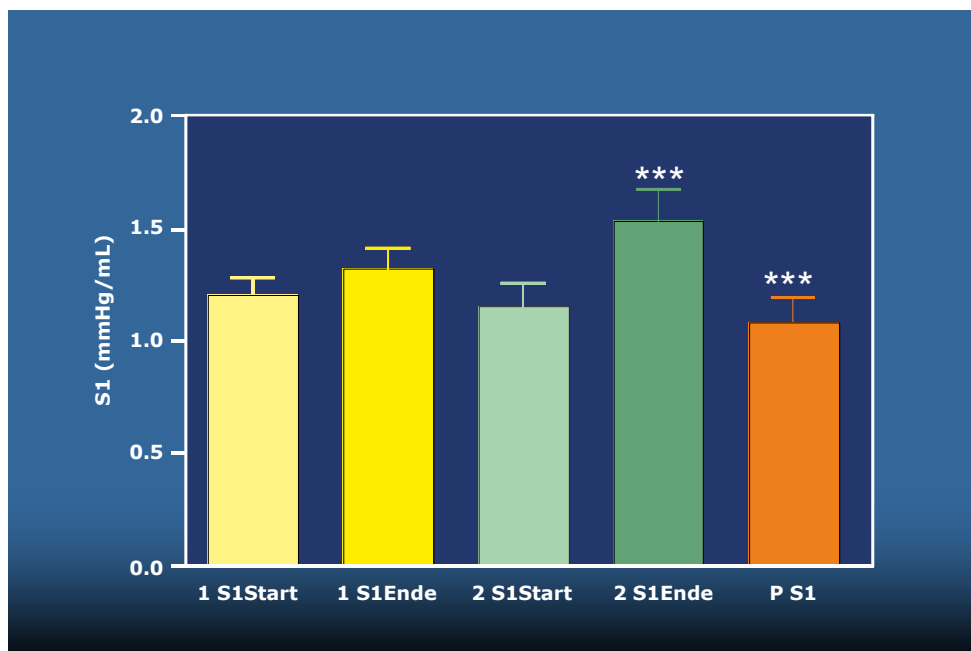
**Abbildung 8.** Korrelation der Gefäßsteifigkeit der kleinen Gefäße (S2) an zwei aufeinander folgenden Dialysetagen (Tag 1 versus Tag 2). Aufgetragen sind die S2-Werte in mmHg/ml, die an zwei aufeinanderfolgenden Tagen (x-Achse=Tag 1 und y-Achse=Tag 2) zum Start der Dialyse gemessen worden sind. Regressions-Linien und 95% Konfidenz-Intervall sind dargestellt.



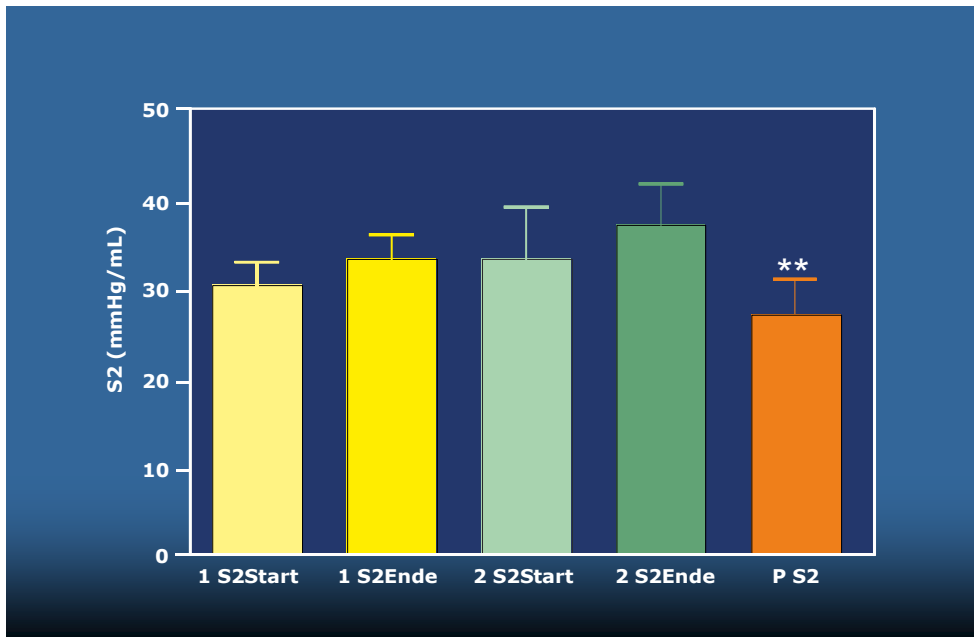
**Abbildung 9.** Korrelation des Reflective Index (RI) an zwei aufeinander folgenden Dialysetagen (Tag 1 versus Tag 2). Aufgetragen sind die RI-Werte in %, die an zwei aufeinanderfolgenden Tagen (x-Achse=Tag 1 und y-Achse=Tag 2) zum Start der Dialyse gemessen worden sind. Regressions-Linien und 95% Konfidenz-Intervall sind dargestellt.

Die Messung der Gefäßcompliance erfolgte mit dem Gerät HDI PulseWave Research CardioVascular Profiling Instrument (Model CR-2000) der Firma HDI Hypertension Diagnostics Inc (Eagen, Minnesota, USA). Die Pulswellenmessungen wurden mit einem Applanationstonometer durchgeführt, das auf die Arteria radialis positioniert wurde.

**Abbildung 10** zeigt S1 vor und nach der Hämodialysebehandlung am Tag 1 und am Tag 2 sowie im dialysefreien Intervall. Während am Tag 1 S1 nach Hämodialysebehandlung tendenziell anstieg war der S1- Anstieg am Tag 2 signifikant. Am dialysefreien Tag war S1 signifikant niedriger als an den Dialysetagen. **Abbildung 11** zeigt S2 vor und nach Hämodialysebehandlung am Tag 1 und Tag 2 sowie im hämodialysefreien Intervall. Am Tag 1 und am Tage 2 bestand eine Tendenz zum S2- Anstieg am Ende der Dialysebehandlung. Am dialysefreien Tag war S2 signifikant niedriger als an den Dialysetagen.



**Abbildung 10:** Darstellung der Werte der arteriellen Steifigkeit der großen Gefäße (S1). Die Graphik zeigt die Mittelwerte  $\pm$  SEM von S1 in mmHg/ml (y-Achse), gemessen am Start und am Ende der Hämodialysebehandlung am Tag 1, Tag 2 und am dialysefreien Tag P (x-Achse) (\*\* $p < 0,01$ , Tag 1:  $n = 64$ , Tag 2  $n = 35$ , P  $n = 21$ ).



**Abbildung 11:** Darstellung der Werte der arteriellen Steifigkeit der kleinen Gefäße (S2). Die Graphik zeigt die Mittelwerte  $\pm$  SEM von S2 in mmHg/ml (y-Achse), gemessen am Start und am Ende der Hämodialysebehandlung am Tag 1, Tag 2 und am dialysefreien Tag P (x-Achse) (\*\* $p < 0,05$ , Tag 1  $n = 70$ , Tag 2  $n = 36$ , P  $n = 21$ ).

## 4 Diskussion

Chronisch nierenkranke Menschen zeigen eine deutlich erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Photoplethysmographie und Applanationstonometrie sind nicht-invasive Verfahren die Gefäßsteifigkeit und den RI zu messen. Die Bestimmung von Gefäßsteifigkeit und RI ist von klinischer Bedeutung, da beide Parameter mit der Morbidität und Mortalität sowohl in der Normalbevölkerung (Vlachopoulos et al., 2010) als auch bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Verbeke et al., 2010) korrelieren.

### 4.1 Arterielle Gefäßsteifigkeit

Die reversible Dehnbarkeit der arteriellen Gefäße oder auch die Gefäß-Compliance (C) ist ein entscheidender Faktor für die Aufrechterhaltung eines zyklisch pulsatilem Blutflusses zwischen Herz und Gefäßsystem. Bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen sind arteriosklerotische Gefäßveränderungen und eine verminderte Gefäßelastizität typische Befunde. Patienten im terminalen Stadium der chronischen Nierenerkrankung haben zusätzlich ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen durch arteriosklerotisch verursachte Gefäßwandveränderungen. Die arteriosklerotischen Gefäßveränderungen zeichnen sich durch die Verringerung der Gefäß-Dehnbarkeit oder auch Zunahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit aus. Mit der Zunahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit erhöht sich die Nachlast für die linke Herzkammer mit dem Risiko der linksventrikulären Hypertrophie und dem vermehrten myokardialen Sauerstoffverbrauch. Durch Abnahme des diastolischen Blutdrucks nimmt mit Zunahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit die Koronardurchblutung ab, ebenso die periphere Durchblutung (Shoji et al., 2010). Zudem erhöht sich das Schlaganfallrisiko durch den Anstieg des Pulsdruckes. Diese hämodynamischen Veränderungen führen zur Steigerung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Deshalb ist es notwendig eine einfach anwendbare, schnelle, risikolose, nicht-invasive und reproduzierbare Methode zu etablieren, die eine Beurteilung des Gefäßzustandes ermöglicht. Auf diesem Wege würde auch eine Möglichkeit entstehen therapeutische

Interventionsmöglichkeiten und Risikoeinschätzung zu optimieren. Bis jetzt stützte man sich als eine nicht-invasive und einfach anwendbare Methode auf die Blutdruckmessung nach Riva Rocci. Doch die Erkenntnis darüber, dass die Erhöhung des Blutdruckes erst im späteren Verlauf als Ursache der pathologischen Arterienwandveränderungen auftritt hebt die Tatsache hervor, dass Verfahren eingesetzt werden sollten, welche spezifischer und sensitiver Aussagen über den Zustand des arteriellen Gefäßsystems ermöglichen. Eine der neu entwickelten Methoden ist die Analyse der Pulswellen mit dem Applanationstonometer. Mit dem Applanationstonometer besteht eine Möglichkeit durch Pulswellenanalyse mit Druckaufnehmern an der A. radialis, die arterielle Gefäßsteifigkeit nicht-invasiv, einfach, risikolos, kostengünstig und reproduzierbar zu bestimmen. Die Pulswellen wurden durch eine unmittelbar vorausgehende oszillometrische Blutdruckmessung am Oberarm geeicht und aufgezeichnet. Aus den gemessenen Radialis-Pulswellen konnte dann mit Hilfe eines mathematischen Algorithmus die Compliance der großen Gefäße (C1) und die Compliance der kleinen Gefäße (C2) ermittelt werden. Die arterielle Steifigkeit der großen Gefäße (S1) und der kleinen Gefäße (S2) ergab sich aus den reziproken Werten von C1 und C2.

In der vorliegenden Arbeit beobachteten wir, dass am ersten Untersuchungstag Tag 1 die Werte für S1 und S2 nach Hämodialysetherapie im Vergleich zu den Werten vor und verglichen mit den Werten am zweiten Untersuchungstag Tag 2 relativ gering zunahmen. Am zweiten Untersuchungstag Tag 2 erhöhten sich die Werte für S1 von  $1,1 \pm 0,1$  auf  $1,5 \pm 0,1$  und für S2 von  $33,3 \pm 5,7$  auf  $37,1 \pm 4,6$  signifikant. Vergleicht man nun alle Ergebnisse mit den Werten am dialysefreien Tag P (S1=  $1,1 \pm 0,1$  und S2=  $27,2 \pm 3,7$ ), ist zu erkennen, dass die großen Gefäße ihren Ursprungswert wie vor der Dialysebehandlung wieder erreicht haben (S1: Tag 1=  $1,2 \pm 0,1$  und Tag 2=  $1,1 \pm 0,1$  vs. Tag P=  $1,1 \pm 0,1$ ). Die kleinen Gefäße hingegen weisen sogar im dialysefreien Intervall niedrigere Werte als vor und nach der Dialysebehandlung auf (S2: Tag 1=  $30 \pm 2,3$  vs. und Tag 2=  $33,3 \pm 5,7$  vs. Tag P=  $27,2 \pm 3,7$ ). Dies bedeutet, dass unter der Dialysebehandlung die arterielle Gefäßsteifigkeit der großen (S1) und kleinen (S2) Gefäße (Tabellen 5 und 10) reversibel zunimmt. Diese Ergebnisse korrelieren mit den Arbeiten von Cohen und Townsend (2002) und Covic et al. (2005), die auch eine Zunahme der Gefäßsteifigkeit unter der Hämodialysetherapie postulierten. In anderen

Studien wiederum nahm die Gefäßsteifigkeit durch die Dialysebehandlung ab (Di Iorio et al., 2010). Auch Yang et al. (2011) beobachteten, dass bei einer Verschlechterung der Nierenfunktion ohne Dialyse die Gefäßsteifigkeit zunahm und durch eine Dialysetherapie (ohne Unterschied zwischen Peritoneal- und Hämodialyse) eine Verbesserung der Gefäßsteifigkeit erreicht wurde.

Lilitkarntakul et al. (2011) verwendeten die Pulswellengeschwindigkeit zwischen A. carotis und A. femoralis für die Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Mit Abnahme der Nierenfunktion nahm die Gefäßsteifigkeit zu und die flußabhängige Vasodilatation ab. Der größte Risikofaktor für die Zunahme der Gefäßsteifigkeit war jedoch nicht die schlechter werdende Nierenfunktion, sondern der hohe Blutdruck der Patienten. In der Studie von Scholze et al. (2009) starben von 538 Hämodialysepatienten 216 innerhalb von 19 Monaten (40 %). Dabei war die arterielle Gefäßsteifigkeit der großen Gefäße (S1) signifikant höher bei den verstorbenen als bei den überlebenden Patienten. Onofriscu et al. (2012) fanden während der Hämodialysebehandlung einen Anstieg der Pulswellengeschwindigkeit. Überwässerung ist ein wichtiger Risikofaktor für die Zunahme der Gefäßsteifigkeit (Hogas et al., 2012).

## **4.2 Reflective Index**

Der RI ist ein Maß für den Gefäßtonus und die reflektiven Gefäßeigenschaften, welcher durch die Pulswellenanalyse mit der digitalen Photoplethysmographie als eine nicht-invasive Methode ermittelt werden kann. Mit dem neu entwickelten Auswertalgorithmus war es erstmalig möglich den diastolischen Anteil der Volumenpulswelle mit dem neu definierten Reflective Index genau zu erfassen. Wie in der Literatur beschrieben entsteht der diastolische Anteil der digitalen Volumenpulswelle durch die Reflexion der Pulswelle in der Peripherie (Millasseau et al., 2003). Die digitale Photoplethysmographie erlaubt eine kontinuierliche Analyse der Pulswellen während der Hämodialysetherapie und gilt als ein wichtiger Fortschritt beim Monitoring der Hämodynamik der Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. Sie ist gut reproduzierbar (Scholze et al., 2007), einfach anwendbar, gering untersucherabhängig und für den Patienten als auch für die Behandlung nicht negativ beeinflussend. Sie ist als eine zuverlässige und sensitive Methode für die kontinuierliche Überwachung



während der Hämodialysetherapie schon 2006 von Burkert et al. beschrieben worden. Auch in dieser Arbeit erhielten wir eine gute Reproduzierbarkeit für die Messung des RI mit digitaler Photoplethysmographie. In Vorarbeiten wurde der RI bei gesunden Kontrollgruppen untersucht. Dabei wurden, um den Einfluss der Pulsreflexion auf die digitale Photoplethysmographie und die Veränderungen des RI zu zeigen, folgende Verfahren durchgeführt: Cold pressure test, eine kurzzeitige arterielle Stauung am Unterschenkel, eine kurzzeitige venöse Stauung oder eine Gabe von Glyceroltrinitrat. Durch diese Untersuchungen ist bekannt, dass eine Vasokonstriktion durch die gesteigerte Pulsreflexion mit einem Anstieg des RI einhergeht und dass eine Verminderung der Pulsreflexion in der Peripherie durch eine Verminderung des RI charakterisiert werden kann.

Dass Patienten mit terminaler Nierenfunktion eine Endotheldysfunktion haben ist mehrfach beschrieben worden und bekannt (Annuk et al., 2001; Joannides et al., 1997; van Guldener et al., 1998). Die Ursache hierfür vermutet man in der Akkumulation reaktiver Sauerstoffspezies und von Urämietoxinen. In dieser Arbeit wurde die Endothelfunktion durch fünfminütige Stauung am ipsilateralen Oberarm mit einer Blutdruckmanschette über den systolischen Blutdruckwert und anschließende Lösung der Stauung vor und nach der Dialysebehandlung untersucht. In unseren Untersuchungen nahmen die Werte für den RI während der Dialysebehandlung signifikant zu (Tabellen 6 und 11). Auf die reaktive Hyperämie waren vor Beginn der Dialyse keine Veränderungen des RI zu beobachten. In der Phase nach Stau fielen die RI-Werte an beiden Untersuchungstagen zum Zeitpunkt nach der Dialysebehandlung allerdings signifikant ab (Tag 1: RI vor Stau  $37,7 \pm 1,8$  vs. nach Stau  $36,0 \pm 1,3$ ; Tag 2: RI vor Stau  $35,6 \pm 1,6$  vs. nach Stau  $33,9 \pm 1,5$ ). Dies bedeutet, dass auch bei dieser Messung eine Zunahme der Steifigkeit der peripheren Gefäße zum Ende der Dialysebehandlung zu erkennen ist, die Gefäße aber im Gegenzug unmittelbar nach der Dialysebehandlung auf die reaktive Hyperämie besser reagieren als in der Phase vor der Dialysebehandlung. Am dialysefreien Tag reagierten die Gefäße sogar mit einer besseren Dilatation von  $37,5 \pm 2,2$  auf  $33,2 \pm 2,0$ . Die Differenz zwischen dem RI nach Stau und dem RI vor Stau gilt als Maß für die Dilatation. Anhand dieser Werte erkennt man noch genauer die Reaktion der Gefäße auf die reaktive Hyperämie. Am Tag 1 war RI nach – vor Stau vor der Dialyse  $-0,3 \pm 0,8$  %, nach der Dialyse  $-1,9 \pm 1,2$  %. Am Tag 2 betragen die Vergleichswerte  $1,1 \pm 0,9$  % und  $-1,7 \pm 1,2$  %. Im dialysefreien Intervall

war RI nach – vor Stau mit  $-4,3 \pm 1,1$  am höchsten (Tabelle 15). Auch bei dieser Messung erkennt man anhand der Werte, dass die peripheren Gefäße mit einer besseren Dilatation nach der Dialysebehandlung reagieren. Die Verbesserung der endothelvermittelten Vasodilatation könnte durch die Entfernung der Urämietoxine während der Hämodialyse erklärt werden. Diese Befunde entsprechen auch der Arbeitsgruppe von Burkert et al. (2006), die ebenfalls eine Zunahme des Reflective Index unter Hämodialysetherapie gesehen hat. Dies ist möglicherweise ein Reaktionsmuster auf die Belastungen der Dialysebehandlung, das heißt auf den Volumenentzug, eine veränderte Zusammensetzung osmotisch wirkender Substanzen oder Elektrolyt- und pH-Verschiebungen. So wird die Perfusion lebenswichtiger Organe auch bei Abnahme des intravasalen Volumens weiterhin sichergestellt.

### **4.3 Hämodynamik**

Die Möglichkeit der kontinuierlichen Beobachtung ist auch ein wichtiger Fortschritt im Hinblick auf die Hämodynamiküberwachung der dialysepflichtigen Patienten. Einen großen Vorteil hat die Methode mit dem digitalen Photoplethysmographen, da der Untersucher nicht ständig bei den Patienten verweilen muss, denn über eine Alarmfunktion kann auf Veränderungen in der Hämodynamik aufmerksam gemacht werden. Veränderungen des Blutdruckes (Blutdruckanstiege oder Blutdruckabfälle) können bei einer routinemäßigen Hämodialysetherapie auftreten, wobei Blutdruckabfälle häufiger zu beobachten sind. Der schnelle Volumenentzug sowie die Eliminierung von osmotisch wirksamen Substanzen und die Elektrolyt- und pH-Verschiebungen werden hierfür als Ursache genannt (Donauer, 2004; Daugirdas, 2001). In dieser Studie waren während der Hämodialysebehandlung keine Blutdruckabfälle sondern Blutdruckanstiege zu beobachten. Sowohl am Tag 1 als auch am Tag 2 stiegen der systolische und der diastolische Blutdruck unter der Dialysebehandlung signifikant an (Tabellen 2 und 8). Ein Blutdruckanstieg während der Hämodialysebehandlung korreliert mit der arteriellen Gefäßsteifigkeit (Dubin et al., 2011). Auch die Herzfrequenz, der Pulsdruck, der arterielle Mitteldruck stiegen signifikant an. Diese Veränderungen könnten Ausdruck auf eine hämodynamische Belastungssituation sein. Die Gefäßelastizität hat einen direkten Einfluss auf den Pulsdruck (Marchais et al., 1993). Klassen et al. (2002) belegten in einer Studie, dass

der Pulsdruck einen eigenständigen Risikofaktor für die Mortalität bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz darstellt.

Die Abbildungen 10 und 11 fassen noch einmal die S1- und S2-Werte zusammen. Man erkennt höhere S1- und S2-Werte nach als im Vergleich vor der Dialyse, am niedrigsten sind die S1- und S2-Werte im dialysefreien Intervall. S1 und S2 korrelieren sowohl am Tag 1 als auch am Tag 2 miteinander.

## 5 Zusammenfassung

Bei 70 chronischen Hämodialysepatienten (51 Männer, 19 Frauen, mittleres Alter  $65,8 \pm 1,8$  Jahre) wurden vor und nach Hämodialysebehandlung die arterielle Gefäßsteifigkeit der großen Gefäße (S1) und kleinen Gefäße (S2) mittels Applanationstonometrie gemessen, ferner der Reflective Index (RI) mit dem digitalen Photoplethysmographen. Überprüft wurde auch die Reproduzierbarkeit von S1, S2 und RI.

Die Dialysebehandlung verursacht eine Vasokonstriktion, die Steifigkeit der großen und kleinen Gefäße nimmt zu (Tag 1: S1  $1,2 \pm 0,1$  versus  $1,3 \pm 0,1$  mmHg/ml, S2  $30,4 \pm 2,3$  versus  $33,2 \pm 2,6$  mmHg/ml; Tag 2: S1  $1,1 \pm 0,1$  versus  $1,5 \pm 0,1$  mmHg/ml, S2  $33,3 \pm 5,7$  versus  $37,1 \pm 4,6$  mmHg/ml), ebenso der RI (Tag 1: vor Stau  $33,8 \pm 1,5$  versus  $37,9 \pm 1,4\%$ , nach Stau  $33,5 \pm 1,4$  versus  $36,0 \pm 1,3\%$ ; Tag 2: vor Stau  $32,7 \pm 1,8$  versus  $35,6 \pm 1,6\%$ , nach Stau  $33,8 \pm 1,8$  versus  $33,9 \pm 1,5\%$ ).

Der RI ist ein Maß für die reflektiven Eigenschaften der peripheren arteriellen Gefäße. Die durch den Stau kurzzeitig hervorgerufene Verminderung des arteriellen Blutstroms und die daraus resultierende reaktive Hyperämie dienten dazu, die Gefäßreagibilität auch unter diesen Bedingungen vor und nach Hämodialysebehandlung zu messen.

Der maximale RI stieg nach Hämodialysebehandlung am Tag 1 von  $49,9 \pm 3,7\%$  auf  $79,1 \pm 20,0\%$ , am Tag 2 gering von  $58,0 \pm 5,7\%$  auf  $61,8 \pm 4,9\%$ , betrug aber am Tag nach der Dialyse  $107,7 \pm 53,1\%$ . Am dialysefreien Tag war auch die arterielle Gefäßsteifigkeit der großen (S1) und kleinen (S2) Gefäße am geringsten. Sowohl S1 als auch S2 korrelierten am Tag 1 und Tag 2 miteinander.

Meine Untersuchung zeigt, dass die Hämodialysebehandlung zu einer reversiblen Vasokonstriktion führt, möglicherweise durch die Entfernung gefäßerweiternder Faktoren oder Toxine.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

- Annuk M, Lind L, Linde T, Fellstrom B. Impaired endothelium-dependent vasodilation in renal failure in humans. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:302–306.
- Arnett DK, Glasser SP, McVeigh G, Prineas R, Finkelstein 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;14:200-205.
- Asmar R, Rudnichi A, Blacher J, London GM, Safar ME. Pulse pressure and aortic pulse wave are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations. *Am J Hypertens* 2001;14:91-97.
- Baulmann J, Nürnberger J, Slany J, Schmiedler R, Schmidt-Truksäss A, Baumgart D, Cremerius P, Hess O, Mortensen K, Weber T. Arterial stiffness and pulse wave analysis: consensus paper on basics, methods and clinical applications. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135:4-14.
- Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:168-175.
- Bossala M, Muscaritoli M, Tazza L, Giungi S, Tortorelli A, Rossi FF, Luciani G; Malnutrition in hemodialysis patients: what therapy? *Am J Kidney Dis* 2005; 46:371-386.
- Breithaupt-Gogler K, Belz GG. Epidemiology of the arterial stiffness. *Pathol Biol* 1999;47:604-613.
- Briet M, Bozec E, Laurent S, Fassot C, London GM, Jacquot C, Froissart M, Houillier P, Boutouyrie P. Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 69:350-357.
- Burkert A, Scholze A, Tepel M. Noninvasive continuous monitoring of digital pulse waves during hemodialysis. *ASAIO J* 2006; 52:174-179.
- Cohen DL, Townsend RR. Large and small artery compliance changes during hemodialysis. *Am J Hypertens* 2002;15:236-239.
- Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R; International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:257-265.

- Cooke JP, Rossitch E Jr, Andon NA, Loscalzo J, Dzau VJ. Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator. *J Clin Invest* 1991; 88:1663-1671.
- Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ, Arterial stiffness in renal patients: an update. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:965-977.
- Di Iorio B, Nazzaro P, Cucciniello E, Bellizzi V. Influence of haemodialysis on variability of pulse wave velocity in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:1579-1583.
- Daugirdas JT. Pathophysiology of dialysis hypotension: an update. *Am J Kidney Dis* 2001;38:11-17.
- Donauer J. Hemodialysis-induced hypotension: impact of technologic advances. *Semin Dial* 2004; 17:333-335.
- Dubin R, Owens C, Gasper W, Ganz P, Johansen K. Association of endothelial dysfunction and arterial stiffness with intradialytic hypotension and hypertension. *Hemodialysis Int* 2011; 15:350-358.
- Filipovsky J, Svobodova V, Pecen L. Reproducibility of radial pulse wave analysis in healthy subjects. *J Hypertens* 2000; 18:1033-1040.
- Finkelstein SM, Cohn JN. First- and third-order models for determining arterial compliance. *J Hypertens Suppl* 1992;10:11-14.
- Foley RN, Murray AM, Li S, Herzog CA, Mc Bean AM, Eggers PW, Collins AJ. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:489-495.
- Franklin SS, Gustin WT, Wong ND et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96:308-315.
- Fried LF, Shlipak MG, Crump C, Bleyer AJ, Gottdiener JS, Kronmal RA, Kuller LH, Newman AB. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1364-1372.
- Frimodt-Møller M, Nielsen AH, Kamper AL, Strandgaard S. Reproducibility of pulse-wave analysis and pulse-wave velocity determination in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:594-600.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296-1305.

- Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation* 2002; 105:1567-1572.
- Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, Watkins MT, Nedeljkovic ZS, Menzoian JO, Vita JA. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003 ;41:1769-1775.
- Goldman JM, Petterson MT, Kopotic RJ, Baker SJ. Masimo signal extraction pulse oximetry. *J Clin Monit Comput* 2000;16:475-483.
- Goldsmith D, Ritz E, Covic A: Vascular calcification: A stiff challenge for the nephrologist. *Kidney Int* 2004; 66:1315-1333.
- Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky IB: Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342:1478-1483.
- Gu Y, Cheng LT, Chen HM, Axelsson J, Wang T; Strong association between nutritional markers and arterial stiffness in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Blood Purif* 2008; 26:340-346.
- Guérin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1014-1021.
- Gusbeth-Tatomir O, Covic A; Causes and consequences of increased arterial stiffness in chronic kidney disease patients. *Kidney Blood Press Res* 2007; 30:97-107.
- Hogas S, Ardeleanu S, Segall L, Serban DN, Serban IL, Hogas M, Apetrii M, Onofriescu M, Sascau R, Covic A; Changes in arterial stiffness following dialysis in relation to overhydration and to endothelial function. *Int Urol Nephrol* 2012;44:897-905.
- Hermanns MM, Henry R, Dekker JM, 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;129:447-452.
- Holland DJ, Sacre JW, McFarlane SJ, Coombes JS, Sharman JE. Pulse wave analysis is a reproducible technique for measuring central blood pressure during hemodynamic perturbations induced by exercise. *Am J Hypertens* 2008; 21:1100-1106.
- Jadhav UM, Kadam NN. Non-invasive assessment of arterial stiffness by pulse-wave velocity correlates with endothelial dysfunction. *Indian Heart J* 2005;57:226-232.

- Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, Luscher TF. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995;91:1314-1349.
- Joannides R, Bakkali EH, Le Roy F, Rivault O, Godin M, Moore N, Fillastre JP, Thuillez C. Altered flow-dependent vasodilation of conduit arteries in maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2623-2628
- Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M; Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989;80:1652-1659.
- Kindler J. Nephrologie. In: *Innere Medizin*, Hrsg. Herold G et al., Verlag Arzt+Information, Köln 2011; S.584-636.
- 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;287:1548-1555.
- Korpas E, Halek J. Pulse wave variability within two short-term measurements. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2006;150:339-344.
- Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Rand WM, Udelson JE, Karas RH. Peripheral vascular endothelial function testing as a noninvasive indicator of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1843-1849.
- LeBoeuf A, Mac-Way F, Utescu MS, De Serres SA, Douville P, Desmeules S, Lebel M, Agharazii M. Impact of dialysate calcium concentration on the progression of aortic stiffness in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:3695-3701.
- Laurent S, Cockfort J, Van Bortel I, Boutouyrie P, Giannatasio 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: 2588-2605.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-470.
- Lilitkarntakul P, Dhaun N, Melville V, Blackwell S, Talwar DK, Liebman B, Asai T, Pollock J, Goddard J, Webb DJ. Blood Pressure and not uraemia is the major determinant of arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with kidney disease and minimal co-morbidity. *Arteriosclerosis* 2011; 216:217-225.
- London GM, Blacher J, Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME: Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001;38:434-438.



- London GM, Pannier B, Agharazii M, Guerin AP, Verbeke FH, Marchais SJ. Forearm reactive hyperemia and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2004; 65:700-704.
- Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, Horl WH, Macdougall IC, Macleod A, Wiecek A, Cameron S; European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1-47.
- Mancia G, De Baker G, Dominiczak, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A. ESH-ESC Practice Management of Arterial Hypertension. *J Hpertens* 2007;25:1751-1762.
- Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, Coresh J, Levey AS, Sarnak MJ. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am C C* 2003; 41:47-55.
- Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629-636.
- Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Lonn E, Yusuf S. Cardiovascular risk in patients with early renal insufficiency: implications for the use of ACE inhibitors. *Am J Cardiovasc Drugs* 2002;2:157-162.
- Mann JF, Gerstein HC, Dulau-Florea I, Lonn E. Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 2003;Suppl 84:S192-196.
- Marchais SJ, Guerin AP, Pannier BM, Delavaud G, London GM. Arterial compliance and blood pressure. *Drugs* 1993;46:82-87.
- Masoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ, Sales A, Rumsfeld JS. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004;147:623-629.
- 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.
- Merjanian R, Budoff M, Adler S, Berman N, Mehrotra R. Coronary artery, aortic wall, and valvular calcification in nondialyzed individuals with type 2 diabetes and renal disease. *Kidney Int* 2003; 64:263-271.

- Mirza MA, Larsson A, Lind L, Larsson TE; Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. *Atherosclerosis* 2009; 205:385-390.
- Miura H, Wachtel RE, Liu Y, Loberiza FR Jr, Saito T, Miura M, Gutterman DD. Flow-induced dilation of human coronary arterioles: important role of Ca(2+)-activated K(+) channels. *Circulation* 2001;103:1992-1998.
- Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Determination of age-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis. *Clin Sci (Lond)* 2002;103:371-377.
- 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;16:467-472.
- Moe SM, O'Neill KD, Fineberg N, Persohn S, Ahmed S, Garrett P, Meyer CA. Assessment of vascular calcification in ESRD patients using spiral CT. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1152-1158.
- Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:745-753.
- Olesen SP, Clapham DE, Davies PF. Haemodynamic shear stress activates a K+ current in endothelial cells. *Nature* 1988;331:168-170.
- Onofriescu M, Mardare NG, Segall L, Voroneanu L, Cusai C, Hogas S, Ardeleanu S, Nistor I, Prisada OV, Sascau R, Covic A. Randomized trial of bioelectrical impedance analysis versus clinical criteria for guiding ultrafiltration in hemodialysis patients: effects on blood pressure, hydration status, and arterial stiffness. *Int Urol Nephrol* 2012;44:583-591.
- O'Rourke MF. Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension* 1995; 26:2-9.
- O'Rourke MF, Gallagher DE. Pulse wave analysis. *J Hypertens* 1996;14 (Suppl 5): 147-157.
- O'Rourke MF, Adji A. An updated clinical primer on large artery mechanics: implications of pulse waveform analysis and arterial tonometry. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:275-281.
- O'Rourke MF, Mancia G. Arterial stiffness. *J Hypertens* 1999;17:1-4.
- O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1-13.
- Pohl U, Holtz J, Busse R, Bassenge E. Crucial role of the endothelium in the vasodilator response to flow in vivo. *Hypertension* 1985;8:37-44 .

- 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. Minor renal dysfunction: an emerging independent cardiovascular risk factor. *Heart* 2003;89:963-964.
- Rosner M, Abdel-Rahman E, Williams ME. Geriatric nephrology: responding to a growing challenge. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5: 936-942.
- Ruilope LM, van Veldhuisen DJ, Ritz E, Luscher TF. Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk profile. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1782-1787.
- Safar ME, Lacolley P. Disturbances of macro- and microcirculation: relations with pulse pressure and cardiac organ damage. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:H1-H7.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003; 42:1050-1065.
- Savage MT, Ferro CJ, Pinder SJ, Tomson CR. Reproducibility of derived central arterial waveforms in patients with chronic renal failure. *Clin Sci (Lond)* 2002;103:59-65.
- Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899-1906.
- Scholze A, Burkert A, Mardanzai K, Suvd-Erdene S, Hausberg M, Zidek W, Tepel M. Increased arterial vascular tone during the night in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2007;21:60-67.
- Scholze A, Thies C, Cheikhalfraj M, Wittstock A, Pommer W, Zidek W, Tepel M; Mirtality Risk in Hemodialysis Patients with Increased Arterial Stiffness Is Reduced by Attainment of Classical Clinical Performance Measures. *Am J Nephrol* 2009;29:598-606.
- Shlipak MG, Simon JA, Grady D, Lin F, Wenger NK, Furberg CD; Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Investigators. Renal insufficiency and cardiovascular events in postmenopausal women with coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:705-711.

- Shoji T, Maekawa K, Emoto M, Okuno S, Yamakawa T, Ishimura E, Inaba M, Nishizawa Y; Arterial Stiffness predicts cardiovascular death independent of arterial thickness in a cohort of hemodialysis patients. *Artherosclerosis* 2010; 210:145-149.
- Sicree R, Shaw J, Zimmet P. Diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetes Atlas* 3<sup>rd</sup> edition. International Diabetes Federation: Brussels 2006;p. 15-109.
- Siebenhofer A, Kemp C, Sutton A, Williams B. The reproducibility of central aortic blood pressure measurements in healthy subjects using applanation tonometry and sphygmocardiography. *J Hum Hypertens* 1999;13:625-629.
- Sigrist M, Bungay P, Taal MW, McIntyre CW: Vascular calcification and cardiovascular funktion in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:707-714.
- Soveri I, Lind L, Wikstrom B, Zilmer M, Zilmer K, Fellström B. Improvement in central arterial pressure waveform during hemodialysis is related to a reduction in asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels. *Nephron Clin Pract* 2007; 106:c180-c186.
- Stenvinkel P. Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient. *Blood Purif* 2001;19:53–61.
- Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. Longterm follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;101:948-954.
- Tahvanainen A, Koskela J, Tikkakoski A, Lahtela J, Leskinen M, Kähönen M, Nieminen T, Kööbi T, Mustonen J, Pörsti I. Analysis of cardiovascular responses to passive head-up tilt using continuous pulse wave analysis and impedance cardiography. *Scand J Clin Lab Invest* 2009;69:128-137.
- Tanaka H, Safar ME. Influence of lifestyle modification on arterial stiffness and wave reflections. *Am J Hpertens* 2005;18:1371-1344.
- Takazawa K, Tanaka N, Fujita M, Matsuoka O, Saiki T, Aikawa M, Tamura S, Ibukiyama C. Assessment of vasoactive agents and vascular aging by the second derivative of photoplethysmogram waveform. *Hypertension* 1998;32:365-370.
- 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;58:867-872.
- Tepel M. Oxidative stress - does it play a role in the genesis of essential hypertension and hypertension of uremia? *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1439-1442.

- Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, Polkinghorne KR, Kerr PG. Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bonemineral density in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:586-593.
- Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, Polkinghorne KR, Kerr PG; Relationship between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in a cross-sectional study of prevalent Australian haemodialysis patients. *Nephrology* 2009;14:105-112.
- Tsai JC, Kuo HT, Chiu YW, Hwang SJ, Chuang HY, Chang JM, Chen HC, Lai YH. Correlation of plasma homocysteine level with arterial stiffness and pulse pressure in hemodialysis patients. *Artherosclerosis* 2005;182:121-127.
- van Guldener C, Janssen MJ, Lambert J, Steyn M, Donker AJ, Stehouwer CD. Endothelium-dependent vasodilation is impaired in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1782-1786.
- Verbecke F, Biersen WV, Honkanen E, Wikström B, Jensen PB, Krzesinski JM, Rasmussen M, Vanholder R, Rensma PL; Prognostic Value of Aortic Stiffness and Calcification for Cardiovascular Events and Mortality in Dialysis Patients: Outcome of the Calcification in renal Disease (CORD) Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;6:153-159.
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1318-1327.
- Wang MC, Tsai WC, Chen JY, Huang JJ. Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005;45:494-501.
- Wilkinson IB, Cockcroft JR, Webb DJ: Pulse wave analysis and arterial stiffness. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32:33-37.
- Wikström IS, Zilmer M, Zilmer K, Fellström B; Improvement in central atrial pressure waveform during hemodialysis is related to a reduction in asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels. *Nephron Clin Pract* 2007;106:c180-c186.
- Yang L, Lin Y, Ye C, Mao Z, Rong S, Zhao X, Mei C. Effects of peritoneal dialysis and hemodialysis on arterial stiffness compared with peridialysis patients. *Clin Nephrol* 2011;75:188-194.

## **7 LEBENSLAUF**

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutz in der elektronischen Version meiner Doktorarbeit nicht veröffentlicht.

## **8 DANKSAGUNG**

Mein Dank gilt an erster Stelle Herrn Prof. Dr. med. Martin Tepel für die Überlassung des Themas und für die unendliche Geduld, mit der er mir bei allen Problemen, die sich im Rahmen dieser Arbeit ergaben, geholfen hat. Weiterhin bedanke ich mich beim nephrologischen Team für die gute Zusammenarbeit des Campus Benjamin Franklin.

Meine Kinder Timur und Ela sind der Grund, woraus ich die Motivation, den Antrieb und die Ausdauer geschöpft habe diese Doktorarbeit zu beenden. Ich liebe Euch über Alles.

Bei meinen Eltern und Geschwistern Fatih, Serap und Yildiz möchte ich mich auf diesem Wege besonders dafür danken, dass sie mich in all meinen Wegen, unter anderem während des Studiums und der Doktorarbeitsphase, finanziell und moralisch sehr unterstützt haben. Ihr seid die besten Eltern und Geschwister, die man haben kann.

Insbesondere gebührt der Dank auch meinem Mann und meinen Schwiegereltern, die stets für mich da waren und mich sehr unterstützt haben.

## 9 ERKLÄRUNG

„Ich, Yeliz Hörl-Aydemir, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Bestimmung arterieller Gefäßreagibilität mittels nichtinvasiver Gefäßmessung bei hämodialysepflichtigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz Stadium 5 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