

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Einleitung

Die Prävalenz der chronischen Nierenersatztherapie in Deutschland beträgt 949 Patienten pro 1 Million Einwohner (Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland, QuaSiNiere, Dezember 2004), davon 710 Patienten pro 1 Million Einwohner mit Dialysetherapie (Hämodialyse plus Peritonealdialyse) und 239 Patienten pro 1 Million Einwohner nach Nierentransplantation. Die Anzahl der Neuerkrankungen lag im Jahr 2003 bei 186 Patienten pro 1 Million Einwohner. Die Anzahl der Dialysepatienten ist in den letzten Jahren um rund 5 bis 6% gestiegen.

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz haben eine erheblich gesteigerte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (Amann et al., 2004; Anavekar et al., 2004; Mallick & Gokal, 1999; Pastan & Bailey, 1998; Sarnak et al., 2003; Saw et al., 2004). Die jährliche Todesrate von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz liegt bei fast 25%. Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz haben gehäuft kardiovaskuläre Ereignisse (Locatelli et al., 2000; Parfrey, 2000; Sarnak et al., 2003). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Langzeitprognose nach Myokardinfarkt bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz schlecht ist (Anavekar et al., 2004; Herzog et al., 1998). Wichtige Cofaktoren für die gesteigerte Mortalität bei Dialysepatienten sind eine urämiebedingte Malnutrition und die unzureichende Entfernung von Urämietoxinen (Iseki et al., 1993; Iseki et al., 1997; Owen et al., 1993). Weitere Gründe für die vermehrten kardiovaskulären Ereignisse bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz sind häufig vorliegende traditionelle Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie oder Rauchen. Außerdem existieren noch zahlreiche spezifische niereninsuffizienzbedingte Risikofaktoren, wie Mikroinflammation (charakteristischer Marker z.B. C-reaktives Protein), gesteigerte reaktive Sauerstoffradikale (z.B. Superoxid-Radikale), chronische Anämie oder Eisenmangel, Urämietoxine (z.B. Homocystein, asymmetrisches Dimethylarginin), entzündliche Gefäßveränderungen, Gefäßverkalkungen oder Salz- und Wasserüberschuss (Bachmann et al., 1995; Baigent et al., 2000; Bianchi, 2000; Block et al., 1998; Charra et al., 1996; Goldwasser et al., 1993; Goodman et al., 2000; Kalantar-Zadeh et al., 2004a; Kalantar-Zadeh et al., 2004b; Locatelli et al., 2004; Parfrey, 2000;

Stenvinkel & Barany, 2002; Tepel, 2003; Tepel et al., 2000; Yeun & Kaysen, 2000; Zoccali et al., 2001).

Arteriosklerotische Gefäßveränderungen und verminderte Gefäßelastizität sind typische Befunde bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Die Gefäßelastizität hat einen direkten Einfluss auf den Pulsdruck (pulse pressure), d.h. die Differenz von systolischem und diastolischem Blutdruck (Marchais et al., 1993). Entsprechend konnten Klassen et al. (2002) in einer retrospektiven Kohorten-Studie nach Auswertung der Daten von 37069 Patienten belegen, dass der Pulsdruck einen eigenständigen Risikofaktor für die Mortalität bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz darstellt. Die vorliegenden Befunde deuten insgesamt darauf hin, dass vaskuläres Remodeling, Gefäßhypertrophie, verminderte Gefäß-Compliance und Gefäßkalzifikationen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eine wesentliche Rolle spielen. Die Gefäß-Compliance stellt einen charakteristischen Marker für die Intaktheit der Gefäßwand *in vivo* dar. Strukturelle Veränderungen, wie sie bei verschiedenen Erkrankungen einschließlich arterieller Hypertonie oder chronischer Niereninsuffizienz auftreten, sind durch entsprechende Veränderungen der Gefäß-Compliance darstellbar. Die Veränderungen der Gefäß-Compliance können durch Pulswellenanalyse 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 der Literatur finden sich bislang kaum Daten zur Gefäß-Compliance bei Patienten. Überwiegend wurden bislang Untersuchungen an gesunden Probanden durchgeführt. Der C2-Wert zeigt eine negative Korrelation mit dem Lebensalter, d.h. der C2-Wert nimmt mit steigendem Lebensalter ab (McVeigh et al., 1999). Der C2-Wert zeigt eine positive Korrelation mit der Körpergröße, d.h. kleinere Personen haben niedrigere C2-Werte (Rietzschel et al., 2001). Bei 179 jungen gesunden Probanden unter 23 Jahren lagen die C2-Werte im Mittel bei $8,3 \pm 2,0$ mL/mmHg (Mittelwert \pm SD; Arnett et al., 2001). Bei jungen Männern im mittleren Alter von 24 Jahren waren die C2-Werte signifikant höher im Vergleich zu gleichaltrigen Frauen (Winer et al., 2001). Im Vergleich mit 47 normotensiven Probanden lagen die C2 Werte signifikant niedriger bei 19 Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie und bei 29 Patienten mit essentieller Hypertonie (Beltran et al., 2001). In einer Untersuchung bei nur 10 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zeigten sich ebenfalls erniedrigte C2-Werte, über eine Korrelation mit klinischen Parametern oder das Langzeit-Outcome war nicht berichtet worden (Cohen & Townsend, 2002). Auch funktionelle Veränderungen der

großen arteriellen Gefäße insbesondere der Aorta sind häufige Befunde bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Nicht-invasive Messungen von Compliance und Augmentation Index der Aorta ergaben erhöhte Werte bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (Safar et al., 2002). Auch das Auftreten von Gefäßkalzifikationen weist eine Verbindung zur erhöhten Gefäßsteifigkeit vor allem der großen arteriellen Gefäße bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz auf (Guerin et al., 2000). Blacher et al. (1999) zeigte erstmalig, dass bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz die Zunahme der aortalen Gefäßsteifigkeit mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität einhergeht. London et al. (2001) zeigte unter Verwendung des Augmentation Index, dass der zunehmende Effekt der Pulswellenreflexion in der Systole zu einer gesteigerten allgemeinen sowie kardiovaskulären Mortalität unter niereninsuffizienten Patienten führte. Auch ein nicht Ansprechen des Augmentation Index auf medikamentöse Absenkung des Blutdrucks mittels Angiotensin converting enzyme (ACE) Hemmern, Calcium Antagonisten und oder Betablockern ging letztendlich mit einer gesteigerten Mortalität einher (Guerin et al., 2001). Covic et al. (2000) untersuchte den Verlauf des Augmentation Index unter Hämodialyse. Dabei beschrieb er eine Abnahme des Augmentation Index bei 43% der Dialysepatienten. Bei den übrigen Dialysepatienten kam es zu keiner oder allenfalls einer leichten Abnahme des Augmentation Index. Auch beim nierengesunden Patienten korreliert der Augmentation Index mit dem kardiovaskulären Risiko und ferner mit dem diastolischen Blutdruck, Herzfrequenz, Körpergröße und Geschlecht. Eine Korrelation mit dem Alter ließ sich nur für gesunde Probanden ohne kardiovaskuläre Grunderkrankungen nachweisen (Nurnberger et al., 2002).

Bei Patienten mit mittlerer sowie schwerer Funktionseinschränkung der Nieren und konsekutiver Dialysetherapie kommt es häufig zur Schädigung der endothelvermittelten Vasodilatation (Annuk et al., 2001; Miyazaki et al., 2000; van Guldener et al., 1998). Die Gründe hierfür sind auch heute noch nicht vollends aufgeklärt, doch wird spekuliert, dass eine Erhöhung des oxidativen Stresses, Hyperhomocysteinämie, Dyslipidämie, Hyperglykämie, Hypertonie und eine Erhöhung der Retentionswerte für L-Arginin Inhibitor eine entscheidende Rolle als Cofaktoren spielen. Auch die Kreatininclearance und damit die eingeschränkte Nierenfunktion per se wurde mit der Endothelfunktion in Verbindung gebracht (Annuk et al., 2001). Untersuchungen an nierengesunden Probanden zeigten einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Entzündungen und der Schädigung der Endothelfunktion (Stenvinkel, 2001). Da sowohl Patienten mit mäßiger

als auch mit schwerer Nierenschädigung gehäuft Entzündungen vorweisen, lässt sich vermuten, dass die endotheliale Dysfunktion eine Zwischenstufe im Verhältnis von Entzündung und kardiovaskulärer Schädigung bei niereninsuffizienten Patienten darstellt. Dafür spricht auch, dass eine Reihe antiinflammatorisch wirksamer Therapieregime zu einer Verbesserung der Endothelfunktion in Studien an nierengesunden Patienten führten (Bhagat & Vallance, 1997; Raza et al., 2000). Miyazaki et al. (2000) konnte bei Hämodialysepatienten zeigen, dass schon eine einzelne Dialyse unter Verwendung einer „non coated“ Dialysemembran zu einer Schädigung der endothelvermittelten Vasodilatation führt während es bei Verwendung einer „Vitamin E coated“ Dialysemembran zu keiner Schädigung der Endothelfunktion kam.

Eine Erhöhung des oxidativen Stresses ist bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz mehrfach beschrieben worden (Becker et al., 1997; Himmelfarb & Hakim, 2003; Kalousova et al., 2003; Tepel, 2003; Tepel et al., 2000; Vaziri et al., 2002). Durch gesteigerten oxidativen Stress ausgelöste Veränderungen von Transkription und Wachstum sind bekannt für die Entwicklung von arteriosklerotischen Gefäßveränderungen (Blake & Ridker, 2001; Chakraborti & Chakraborti, 1998; Griendling et al., 2000; Kamata & Hirata, 1999; Lassegue et al., 2001; Outinen et al., 1999; Parthasarathy et al., 1999; Wolin, 2000). In der letzten Zeit hat sich gezeigt, dass besonders die Steigerung des oxidativen Stresses bei chronischer Niereninsuffizienz Bedeutung für die erhöhte Morbidität und Mortalität hat, und dass eine antioxidative Therapie bei diesen Patienten günstig ist (Tepel, 2003). Die Gabe von antioxidativ wirksamen Vitamin E verminderte das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (Boaz et al., 2000). Auch eine antioxidative Therapie mit Acetylcystein vermindert das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (Tepel et al., 2003).

Eine Hämodialysebehandlung ist seit Jahren ein sehr effektives Routineverfahren zur Behandlung der terminalen Niereninsuffizienz. Trotz eines hohen Technikstandards stellen aber die Überwachung des Kreislaufes während der Hämodialyse, die Vermeidung von Blutdruckabfällen während der Hämodialysebehandlung und die Bestimmung des korrekten "Trockengewichts", d.h. das optimale Gewicht eines Dialyse-Patienten, wesentliche Probleme bei der Betreuung dieser Patienten dar. Die bisher durchgeführten Monitoring-Verfahren, wie die personalintensive intermittierende Blutdruckmessung des

Patienten durch das Dialysepersonal oder die kostenintensive Steuerung der maschinellen Ultrafiltration über das Blutvolumen, können in der täglichen Routine ein kontinuierliches hämodynamisches Monitoring des Patienten bislang nicht gewährleisten. Mit einem Pulsoximeter kann eine kontinuierliche digitale Photoplethysmographie durchgeführt werden, die es erlaubt, den Volumenpuls am Finger kontinuierlich aufzuzeichnen (Millasseau et al., 2003; Takazawa et al., 1998). Mit der digitalen Photoplethysmographie könnte somit eine kontinuierliche Überwachung der Hämodynamik bei den Hämodialysepatienten erfolgen. Allerdings gab es bislang keinen leicht anwendbaren Auswerte-Algorithmus, um aus dem Volumenpuls am Finger Aussagen über die Hämodynamik bei den Patienten machen zu können.

1.2 Fragestellung

Das nicht-invasive Monitoring der Hämodynamik während der Hämodialyse ist wesentlich, um Kreislaufkomplikationen frühzeitig zu erkennen. Bislang stehen keine praktikablen Online-Verfahren zur Verfügung, um eine kontinuierliche Kreislaufüberwachung zu gewährleisten. Daher soll ein neues, nicht-invasives, kontinuierliches Monitoring der Hämodynamik mittels digitaler Photoplethysmographie während der Hämodialysetherapie erfolgen. Weiterhin soll geprüft werden, ob die Hämodialyse einen Einfluss auf die Hämodynamik hat. Im Einzelnen ergaben sich für die Untersuchung folgende Fragen:

1. Besteht eine Korrelation zwischen den durch nicht-invasive Pulswellenmessungen bestimmten Parametern, nämlich Arterial Stiffness (S1, S2) und Augmentation Index (AIx), bestimmt durch Pulswellen-Analyse sowie Vascular Index (RI), bestimmt durch digitale Volumenpulsphotoplethysmographie?
2. Wie verändern sich diese Parameter während der Hämodialyse und welchen Einfluss haben Erstdialysen mit einer Dialysedauer von < 3 Monaten und Dauerdialysen mit einer Dialysedauer > 3 Monaten auf diese Parameter?
3. Besteht eine Korrelation zwischen den Parametern und vaskulären Risikofaktoren?