

4 Diskussion

4.1 Vascular Index

Die digitale Photoplethysmographie als Methode der kontinuierlichen Analyse der Pulswelle während einer Hämodialysebehandlung stellt einen wesentlichen Fortschritt beim Monitoring der Hämodynamik bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz dar. Mit dem neu entwickelten Auswerte-Algorithmus war es erstmalig möglich, den diastolischen Anteil der Volumenpulswelle mit dem neu definierten Vascular Index genau zu erfassen. Wie in der Literatur beschrieben, entsteht der diastolische Anteil der digitalen Volumenpulswelle vorwiegend durch die Reflexion der Pulswelle in der Peripherie, wahrscheinlich vorwiegend an kleinen Arterien insbesondere der unteren Körperabschnitte (Millasseau et al., 2003). Um den Einfluss der Pulsreflexion auf die digitale Photoplethysmographie und die Veränderungen des Vascular Index zu zeigen, wurden ein Cold pressure test, eine kurzzeitige arterielle Stauung am Unterschenkel, eine kurzzeitige venöse Stauung oder eine Gabe von Glyceroltrinitrat bei gesunden Kontrollpersonen durchgeführt. Diese Untersuchungen zeigten, dass eine Vasokonstriktion mit einer gesteigerten Pulsreflexion durch einen Anstieg des Vascular Index, und dass eine Verminderung der Pulsreflexion in der Peripherie durch eine Verminderung des Vascular Index dargestellt werden können.

Für die Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz wurde zunächst nachgewiesen, dass die Messung des Vascular Index mit digitaler Photoplethysmographie eine gute Reproduzierbarkeit hat. Sowohl die wiederholten Messungen unmittelbar in Folge als auch Messungen an verschiedenen Tagen am Start der Dialyse zeigten eine guten Coefficient of repeatability von 22,5% bzw. 58,6%, was in der Größenordnung z.B. der Blutdruckmessung nach Riva-Rocci liegt.

Es ist bekannt, dass es unter der Hämodialysebehandlung zu Veränderungen der Hämodynamik kommt. Während einer routinemäßigen Hämodialyse kann es gelegentlich zu Blutdruckanstiegen, aber häufiger zu Blutdruckabfällen kommen. Als Ursache für diese Veränderungen werden die Volumenveränderungen, die Eliminierung von osmotisch wirksamen Substanzen und die Elektrolyt- und pH-Verschiebungen angesehen (Donauer,

2004; Noris et al., 1998). Cavalcanti et al. (2004) postulierten, dass das Auftreten von Blutdruckabfällen durch eine Veränderung der Adaptation der peripheren Widerstandsgefäße unter dem Volumenentzug während der Dialyse bedingt sein könnte. Die Untersuchung zeigte jetzt, dass es tatsächlich im Verlauf der Hämodialyse sowohl bei Patienten mit einer Dialysedauer > 3 Monaten als auch bei Patienten mit einer Dialysedauer < 3 Monaten zu einer Vasokonstriktion mit Erhöhung der Pulsreflexion in der Peripherie kam. Im Mittel kam zu einem signifikanten Anstieg des Vascular Index von $32,4 \pm 0,3\%$ (Erstdialyse) und $32,9 \pm 0,2\%$ (Dauerdialyse) am Start der Dialyse auf $35,7 \pm 0,5\%$ (Erstdialyse) und $35,6 \pm 0,3\%$ (Dauerdialyse) am Ende der Dialyse. Klinisch bedeutsame Blutdruckabfälle traten während der Untersuchungen nicht auf. Durch das neue Verfahren zur Überwachung der Pulswelle während der Hämodialyse mittels nicht-invasiver digitaler Photoplethysmographie können hämodynamische Veränderungen bei den Patienten während einer Hämodialyse ohne Beeinträchtigung des Patienten oder der Dialysebehandlung genau dokumentiert werden, so dass individuelle Veränderungen der Hämodynamik bei jedem Patienten erkannt werden können.

Der Schädigung der Endothelfunktion durch Hypertonie, Dyslipidämie, Homocystein glykosilierte Plasmaproteine, oxidativen Stress und Mikroinflammation, bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz wird eine entscheidende Triggerfunktion in der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen zugeschrieben. Die Endothelfunktion wurde durch 5 minütige Kompression am ipsilateralen Oberarm mit einer Blutdruckmanschette über den systolischen Blutdruckwert und anschließende Lösung der Kompression untersucht. Dabei kommt es bei Gesunden zu einer endothelvermittelten Vasodilatation ausgelöst durch Scherkräfte am Endothel (Cooke et al., 1991; Joannides et al., 1995; Miura et al., 2001; Olesen et al., 1988; Pohl et al., 1985). Diese Phase ist charakterisiert durch einen initialen Anstieg des Vascular Index und einen anschließenden Abfall auf Werte unter die Ausgangswerte vor Kompression. Patienten mit einer Dialysedauer < 3 Monaten Dauer zeigten weder zum Start noch zum Ende der Dialyse Zeichen einer Vasodilatation nach Kompression. Dabei unterschied sich der initiale Anstieg zu Beginn der reaktiven Hyperämie, repräsentiert durch den R_{\max} Wert zum Start und Ende der Dialyse, nicht wesentlich von dem gesunder Kontrollen (n=28). Patienten mit einer Dialysedauer von > 3 Monaten zeigten am Ende der Dialyse einen signifikanten Abfall des Vascular Index während reaktiver Hyperämie von $35,7 \pm 0,9\%$ auf $33,8 \pm 0,9\%$. Im Vergleich zu den gesunden Kontrollen ergab sich allerdings eine geringere Abnahme des Vascular Index

während der reaktiven Hyperämie. Der initiale Anstieg zu Beginn der reaktiven Hyperämie erwies sich zum Start der Dialyse im Vergleich mit gesunden Kontrollen als gemindert ($RI_{\max} = 54,7 \pm 2\%$) und wies zum Ende der Dialyse keinen Unterschied mehr zu den Werten gesunder Kontrollen auf. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass es bei den Patienten zu einer Verbesserung der Endothelfunktion unter Hämodialyse gekommen ist, die allerdings gegenüber Gesunden immer noch vermindert bleibt. Dies ist insofern beeindruckend, da sich in der Literatur eine Vielzahl an Studien findet in denen sich keine Verbesserung der endothelialen Funktion unter Hämodialyse zeigte (Miyazaki et al., 2000; Tarng et al., 2000). So untersuchten Kosch et al. (2001) doppler-sonographisch die Veränderungen während reaktiver Hyperämie bei Hämodialysepatienten und fanden im Vergleich der end-diastolischen Durchmesser der Arteria brachialis vor und während reaktiver Hyperämie keinen signifikanten Unterschied. Anders als bei der doppler-sonographischen Bestimmung des end-diastolischen Durchmessers der Arteria brachialis ist eine genaue Lokalisation der Vasodilatation mittels digitaler Photoplethysmographie nicht möglich.

4.2 Arterial Stiffness

Veränderungen, wie sie bei verschiedenen Erkrankungen einschließlich arterieller Hypertonie oder chronischer Niereninsuffizienz auftreten, sind durch entsprechende Veränderungen der Arterial Stiffness darstellbar. Die Arterial Stiffness konnten durch Pulswellenanalyse nicht-invasiv, einfach, risikolos und reproduzierbar bestimmt werden. Dabei wurden der Index der Elastizität der großen Gefäße (C1) und der Index der Elastizität der kleinen Gefäße (C2) als Maß für die Gefäß-Compliance mit einem HDI/Pulswave research cardiovascular profiling instrument (model CR-2000) entsprechend den Empfehlungen des Herstellers (Hypertension Diagnostics) ermittelt. Die Arterial Stiffness der großen Gefäße (S1) und die Arterial Stiffness der kleinen Gefäße (S2) berechnete sich dann nach der Formel: $S1 = 10/C1$ und $S2 = 100/C2$. 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 Arterial Stiffness 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 Arterial Stiffness darstellbar.

Für alle untersuchten Dialysepatienten ergab sich keine signifikante Änderung der Arterial Stiffness großer Gefäße (S1). Eine Beeinflussung der Funktion der großen zentralen Gefäße, unter Dialysetherapie erscheint daher unwahrscheinlich. Die Veränderungen der Arterial Stiffness (S1) zeigten sich bei Dialysepatienten abhängig von den Veränderungen des Pulsdruckes, systolischen Blutdruck und Body mass index. Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen zeigten Patienten mit einer Dialysedauer von > 3 Monaten signifikant ($p < 0,05$) erhöhte Werte der Arterial Stiffness großer Gefäße am Start und Ende der Dialyse. Dies lässt vermuten, dass es abhängig von der Dauer der chronischen Niereninsuffizienz in zunehmender Weise bei den Patienten auch zu einer Schädigung zentraler großer Gefäße kam, da sich bei Patienten mit einer Dialysedauer von < 3 Monaten die Arterial Stiffness der großen Gefäße nicht signifikant von denen gesunder Kontrollen unterschied. Fraglich ist auch ob dabei die chronische Dialysetherapie per se einen ungünstigen Einfluss auf die zentrale Gefäßfunktion ausübt und es dadurch zur Schädigung kommt. Um dies weiter abzuklären empfiehlt es sich die Untersuchungen an selbigen Patienten über einen größeren Zeitraum zu wiederholen. Eine Verbesserung der zentralen Gefäßfunktion würde dann einen Langzeiteffekt der Hämodialysetherapie vermuten lassen, eine Verschlechterung die Vermutung bestärken, dass die Hämodialysetherapie per se einen schädigenden Einfluss auf die zentrale Gefäßfunktion vorzuweisen hat.

Die Arterial Stiffness kleiner Gefäße (S2) zeigte bei allen Dialysepatienten einen signifikanten Anstieg unter Dialyse ($p < 0,05$ Erstdialysen; $p < 0,001$ Dauerdialysen). Während der Wert gemessen am Ende der Dialyse bei Erstdialyse-Patienten keinen signifikanten Unterschied mit dem gesunder Kontrollen erkennen ließ, erwies sich der Wert bei Dauerdialyse-Patienten als deutlich erhöht ($p < 0,05$). In beiden Gruppen ergab sich eine Abhängigkeit dieses Anstieges mit Veränderungen von arteriellem Pulsdruck, systolischem Blutdruck sowie vom Body mass index. Bezieht man die Veränderungen des

Vascular Index unter Hämodialyse mit ein, lässt sich die verstärkte Pulsreflexion vor allem mit einer Zunahme des Tonus der kleinen peripheren Gefäße erklären. Die Arterial Stiffness kleiner Gefäße (S2) bei gesunden Kontrollpersonen zeigte sich nicht signifikant verschieden zu der gemessen am Start der Dialyse bei allen Patienten unabhängig von der Dialysedauer. Dies macht eine vorbestehende Funktionseinschränkung der kleinen peripheren Gefäße bei den Patienten aufgrund der chronischen Niereninsuffizienz unwahrscheinlich.

4.3 Augmentation Index

Ein weiterer Parameter zur Beschreibung der zentralen Gefäßfunktion insbesondere der Aorta ist der Augmentation Index (AIx). Nicht-invasive Messungen von Compliance und Augmentation Index der Aorta zeigten erhöhte Werte bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (Safar et al., 2002). Eine Abnahme der aortalen Compliance sowie eine Zunahme des Augmentation Index und damit eine Erhöhung reflektierter Pulswellenanteile in der Systole gehen mit einer gesteigerten allgemeinen und kardiovaskulären Mortalität unter Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz einher (Blacher et al., 1999; London et al., 2001). Ebenso erwies sich ein Nichtansprechen des Augmentation Index auf die Senkung des Blutdruckes mittels konventioneller antihypertensiver Therapie als Indikator einer gesteigerten Mortalität (Guerin et al., 2001). Die Messung des Augmentation Index erfolgte mittels Pulswellenmessungen über ein sogenanntes „hand held“ Applanationstonometer, das von außen auf die Arteria radialis aufgesetzt wurde. Über eine eingebaute „general transfer function“ (GTF) wurde die arterielle Pulsdruckkurve der Aorta ascendens generiert (Cameron et al., 1998; Chen et al., 1997; Chen et al., 1996; Karamanoglu et al., 1993; Nichols & O'Rourke, 1998), aus der sich der aortale Augmentation Index (AIx) ermitteln ließ.

Unabhängig von der Dialysedauer ergab sich bei den Patienten keine signifikante Änderung des Augmentation Index unter Hämodialyse. Der Augmentation Index betrug im Mittel $127 \pm 4\%$ (Erstdialyse) und $133,5 \pm 8\%$ (Dauerdialyse) zum Start und $125,9 \pm 8\%$ (Erstdialyse) und $125,9 \pm 5\%$ (Dauerdialyse) am Ende der Dialyse. Der Augmentation Index gesunder Kontrollpersonen betrug $137,2 \pm 4\%$. Auch hier zeigte sich im Vergleich kein signifikanter Unterschied mit den Mittelwerten der Dialysepatienten in den einzelnen

Gruppen. Es zeigte sich ferner eine Abhängigkeit des Augmentation Index der Dialysepatienten von der Arterial Stiffness kleiner Gefäße (S2) und der Body surface area. Ältere Studien an (Nieren)gesunden Patienten ergaben eine Abhängigkeit des Augmentation Index von Alter, Körpergröße, systolischen-, diastolischen-, mittleren Blutdruck und Pulsdruck, sowie der Compliance kleiner arterieller Gefäße (C2), des Body mass index und der Body surface area (Gatzka et al., 2001; Kelly et al., 1989; Nurnberger et al., 2002; Rietzschel et al., 2001; Smulyan et al., 1998; Yasmin & Brown, 1999). Insgesamt sprechen die Ergebnisse von Augmentation Index und Arterial Stiffness großer Gefäße für eine dem (Nieren)Gesunden ähnlich gute zentrale Gefäßfunktion der untersuchten Patienten. Die Frage, ob sich eine Verbesserung der zentralen Gefäßfunktion unter Hämodialyse erreichen lässt, kann nicht beantwortet werden. Jedoch lässt sich für die untersuchten Patienten eine Verschlechterung der zentralen Gefäßfunktion unter Hämodialyse ausschließen. Um sicher eine Aussage über eine mögliche Verbesserung der zentralen Gefäßfunktion machen zu können, bedarf es der Betrachtung von Patienten mit im Vergleich zu gesunden Kontrollen eingeschränkter zentraler Gefäßfunktion. Anhalt für eine Verbesserung der zentralen Gefäßfunktion unter Dialyse findet sich in der Literatur. So untersuchte Covic et al. (2000) den Verlauf des Augmentation Index unter Hämodialyse. Dabei beschreibt er eine Abnahme des Augmentation Index bei 43% der Dialysepatienten.

Bemerkenswert erscheint auch, dass es trotz einer nachweisbaren Verschlechterung der Arterial Stiffness kleiner Gefäße (S2) unter Hämodialyse zu keiner signifikanten Änderung des Augmentation Index der Patienten kam. Legt man dabei zugrunde, dass eine Erhöhung der Arterial Stiffness kleiner Gefäße (S2) konsekutiv zu einer Abnahme der Compliance und einem Anstieg der Ausbreitungsgeschwindigkeit reflektierter Pulswellenanteile in der Peripherie führt und damit ein verfrühtes Eintreffen der reflektierten Pulswellenanteile in der Systole (Anstieg des Augmentation Index) begünstigt, ist von einer möglichen Kompensation vorzugsweise im zentralen Gefäßsystem auszugehen. Bestätigen konnte die Studie diese Annahme jedoch nicht. Eher zeigte sich bei den Dauerdialyse-Patienten zusätzlich erhöhte S1 Werte der großen Gefäße.