

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik und Poliklinik D
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hermann Pavenstädt

**Vergleich von Dialyse- und Nierentransplantations-
patienten mit Hilfe einer nicht-invasiven
Blutdruckmeßmethode**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des *doctor medicinae*
der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von:

Jürgen Birkenmeier
aus Ludwigshafen/Rhein

Münster 2008

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Volker Arolt

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Barbara Suwelack

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Helge Hohage

Tag der mündlichen Prüfung: 08.07.2008

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik und Poliklinik D
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hermann Pavenstädt

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Barbara Suweleack
Korreferent: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Helge Hohage

Zusammenfassung

Vergleich von Dialyse- und Nierentransplantationspatienten mit Hilfe einer nicht-invasiven Blutdruckmeßmethode

Jürgen Birkenmeier

Die koronare Herzkrankheit gehört mit zu den führenden Ursachen der Morbidität und Mortalität bei nierenenerkrankten Patienten, die auf eine Nierenersatztherapie angewiesen sind. Vor allem bei niereninsuffizienten, dialysepflichtigen Personen mit einer arteriellen Hypertonie besteht ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. In der vorliegenden Studie wurden solche Patienten mit Nierenersatztherapie, entweder Hämodialysepatienten oder Patienten nach Nierentransplantation, mit Hilfe einer nicht-invasiven Blutdruckmeßmethode untersucht und verschiedene Blutdruckparameter, Augmentationsindices und -drücke, sowie die Pulswellengeschwindigkeit an einem großen (*Arteria carotis*) und einem kleinen Gefäß (*Arteria radialis*) miteinander verglichen, um Aussagen über das Bestehen oder sich entwickelnde kardiovaskuläre Risikoprofile ableiten zu können. Ein entscheidender, signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, im systolischen, diastolischen oder mittleren Blutdruck, konnte nicht nachgewiesen werden. Auch die Augmentationsindices, der Augmentationsdruck und die Pulswellengeschwindigkeit waren vergleichbar. Beide Gruppen waren bezüglich der Patientencharakteristika vergleichbar und zeigten keine Unterschiede in den klassischen Risikofaktoren. Jedoch bestand eine deutliche Korrelation zwischen zunehmendem Alter und abnehmender Gefäßelastizität. Für die Transplantationspatienten ergibt sich eine günstigere Prognose durch die verkürzte Dialysezeit und damit reduzierte Störungen des Phosphat- und Lipidstoffwechsels, sowie reduzierte Volumenbelastung, Anämie und Urämie im Vergleich zu den Dialysepatienten. Negativ wirkt sich bei der Langzeittherapie allerdings dagegen die Calcineurin-inhibitorische Immunsuppression aus, die eine Fettstoffwechselstörung und eine Hypertonie begünstigt. Da die hier untersuchten nierentransplantierten Patienten allerdings unter einer nahezu CNI-freien Therapie gehalten wurden, sind diese Nebenwirkungen zu vernachlässigen. Die Mortalitätsraten sind für Nierentransplantierte somit zwar besser als für Dialysepatienten, aber deswegen immer noch nicht mit der Normalbevölkerung vergleichbar.

Die nicht invasive Blutdruckmeß- und Pulswellenanalysemethode eignet sich als schnelle und unkomplizierte Überwachung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und durch die Messung von Augmentationsindex (peripher und zentral) in Kombination mit der Pulswellengeschwindigkeit stehen zwei Indikationsmarker für eine drohende Versteifung der Gefäße, eine sich entwickelnde Hypertonie und für weitere kardiologische Komplikationen zur Verfügung.

Tag der mündlichen Prüfung: 08.07.2008

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Thematischeinführung und Grundlagen	1
1.2. Historischer Rückblick	3
1.3. Risikofaktoren: Blutdruck und Arteriensteifheit	4
1.3.1. Blutdruck: Pathophysiologie und Definition	
Hypertonie	4
1.3.2. Arteriensteifheit: Einflußfaktoren und Risiken	7
1.3.2.1. Lebensalter	8
1.3.2.2. Körpergröße	8
1.3.2.3. Geschlecht	9
1.3.2.4. Rauchen	9
1.3.2.5. Starkes Übergewicht	10
1.3.2.6. Cholesterin	11
1.3.2.7. Ernährung	12
1.4. Risikofaktor: <i>Diabetes mellitus</i>	13
1.4.1. Prävalenz und Überlebensraten	15
1.4.2. Arterielle Steife, PWV und Alx	15
1.5. Risikofaktor: Nierenerkrankungen	18
1.5.1. Prävalenz und Überlebensraten	19
1.5.2. Arterienversteifung	19
1.5.3. Dialyseverfahren	22
1.5.3.1. Hämodialyse	23
1.5.3.2. Hämofiltration	24
1.5.3.3. Hämooperfusion	25
1.5.3.4. Peritonealdialyse	25

1.5.4. Nierentransplantation	26
1.5.4.1. Zahlen und Fakten	26
1.5.4.2. Geschichte	26
1.5.4.3. Prognose	28
1.5.4.4. Immunreaktionen	28
1.5.4.5. Immunsuppressive Therapie	31
1.6. Zielsetzung	33
2. Material und Methoden	34
2.1. Patientenkollektiv	34
2.2. Methodik	35
2.3. Statistik	40
3. Ergebnisse	41
3.1. Anamnese-Daten	41
3.1.1. Allgemeine Parameter	41
3.1.2. Grunderkrankungen	43
3.1.3. Weitere Vorerkrankungen	44
3.1.4. Klinische Chemie	47
3.1.5. Antihypertensiva	48
3.1.6. Immunsuppressiva	49
3.2. SphygmoCor-Daten	50
3.2.1. PWA radial	50
3.2.2. PWA karotid	57
3.2.3. PWV	64
4. Diskussion	67
PWA radial	68
PWA karotid	70
PWV	70
Altersabhängigkeit und Gefäßsteifheit	71

5. Literaturverzeichnis	73
6. Zusammenfassung	88
Danksagung	I
Lebenslauf	II

1. Einleitung

1.1. Thematisierung und Grundlagen

In den westlichen Industrienationen gehören die Herz-Kreislaufkrankungen, wie z.B. die koronare Herzkrankheit (KHK) zu den führenden Ursachen der Morbidität und Mortalität [1,2], nicht zuletzt auch weil die Lebenserwartung der Menschen in den westlichen Ländern in den letzten 50 Jahren stark angestiegen ist. So ist beispielsweise die Anzahl der über 65-Jährigen in Amerika heute etwa elfmal so hoch wie um 1900 (von 3,1 Millionen auf 33,9 Millionen 1996), wobei sich der prozentuale Anteil an der Gesamtbevölkerung im gleichen Zeitraum in etwa verdreifacht hat (4,1% auf 12,8%) [3]. Unter Berücksichtigung eines zu erwartenden weiteren Anstieges der allgemeinen Lebenserwartung, werden im Jahr 2015 die über 65 Jahre alten Amerikaner bereits 15% (vs. 13% gegenwärtig) der Bevölkerung ausmachen [4].

Der Umstand eines zunehmend hohen Altersdurchschnittes in der Bevölkerung lässt schließlich die kardiovaskulären Erkrankungen in diesen Ländern mit an die Spitze der Krankheits- und Todesursachenstatistik rücken.

In Frankreich betrug der Anteil von kardiovaskulären Erkrankungen im Jahr 1930 nur 15,6%, während 1950 bereits von 31% berichtet wurde und 1980 der prozentuale Anteil dann bei 37,4% lag [5]. So werden auch hier insbesondere die ischämischen Herzkrankheiten wie beispielshalber die koronare Herzkrankheit (KHK) vermehrt als führende Todesursache aufgeführt [6].

Aber auch in Deutschland verzeichnete man in den Jahren zwischen 1982 und 1992 eine steigende Todesrate bei ischämischen Herzkrankheiten von insgesamt 117669 Fälle auf dann 134616 Fälle, was aus den Daten des Statistischen Bundesamtes von 1994 hervorgeht.

Weitere Studien belegen die Tatsache, dass die kardiovaskulären Todesursachen mit höherem Lebensalter zunehmen, wobei 70% aller Todesfälle im Alter über 75 Jahren hierin ihre Begründung finden [7]. In der

kanadischen Bevölkerung steigen sie ab dem 50sten Lebensjahr auf über 50% an [6].

Die kardiovaskuläre Mortalität steht hierbei in enger Beziehung zu strukturellen und funktionellen Veränderungen der arteriellen Gefäßwand, die sich mit fortschreitendem Alter manifestieren. Der Gefäßelastizität, die sich mit zunehmendem Alter, sowie mit dem Grad der Arteriosklerose verändert, kommt in diesem Zusammenhang eine besondere Bedeutung zu [8].

Sowohl bei Personen mit einer arteriellen Hypertonie, als auch bei niereninsuffizienten Patienten besteht ein durch ihre Grunderkrankung bedingtes, erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Während bei den Hypertonikern die Ursache für ihre Blutdruckerhöhung oft nicht diagnostiziert werden kann, entwickelt sich bei den Nierenerkrankten fast immer eine neben ihrer Grunderkrankung existierende sekundäre Hypertonie, bedingt u.a. auf die Volumenretention bei eingeschränkter Nierenfunktion [9].

In den letzten Jahren konnte schließlich auch bei niereninsuffizienten Personen eine Erhöhung des Pulsdruckes als Risikomarker für das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen nachgewiesen werden [10]. Dementsprechend gewann die Untersuchung von arteriellen Gefäßeigenschaften zunehmend an Bedeutung in der kardiovaskulären Präventivmedizin [11].

Eine weit verbreitete Standardmethode zur Untersuchung der Gefäßelastizität stellt die Messung und Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) mit dem *SphygmoCor* System dar. Das *SphygmoCor* System analysiert die aortale Blutdruckkonfiguration und bietet wichtige Daten über die klinischen Effekte von arterieller Steife und Wellenreflektion, wodurch eine umfassende Beurteilung des kardiovaskulären Risikos möglich wird.

Die Pulswellenanalyse, die bereits Anfang des letzten Jahrhunderts Erwähnung fand [12,13], gewann inzwischen als einfache und gut reproduzierbare Methode in klinischen Studien, in denen die Elastizität des arteriellen Gefäßbaumes untersucht wurde, zunehmend an Bedeutung [14].

1.2. Historischer Rückblick

Wie in der Arbeit von Nürnberger [8] beschrieben, können die ersten Beschreibungen des arteriellen Pulses (gr. *Sphygmos*: Pulsschlag) bis um 200 vor Christus zurückdatiert werden. Lange war schließlich die klinische Beurteilung der Pulsqualität eine der wenigen Möglichkeiten, die Herzkreislaufsituation zu untersuchen.

Erstmals zu Beginn des 19. Jahrhunderts formulierte Thomas Young (1773-1829) das Konzept eines von einer hydraulischen Pumpe angetriebenen Kreislaufes – dem Herzen [15].

Gegen Ende des 19. Jahrhunderts entwickelten Mahomed in London und Marey in Paris die erste tonometrische Aufzeichnung einer Pulswelle, die *Sphygmographie* [16,17]. Nur wenige Jahre später wurde von Riva-Rocci, sowie von Korotkov ein noch heute bekanntes Verfahren zur Blutdruckmessung (*Sphygmomanometrie*) vorgestellt, das sich rasch als einfache und wichtige Methode zur Beurteilung der Herzkreislauffunktion etablierte und die *Sphygmographie* zunächst verdrängte [18,19].

Bereits 1881 quantifizierte Charles Roy erstmals die Gefäßelastizität *in vitro* an präparierten Arterien vom Menschen und Kaninchen und beschrieb den Anstieg der Gefäßsteifheit mit zunehmendem Alter [20]. Aber erst mit der Messung der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) stand eine Methode zur Verfügung, die eine Untersuchung der arteriellen Gefäßelastizität beim Menschen *in vivo* ermöglichte. Mit ihrer Pionierarbeit leisteten Bramwell und Hill einen wesentlichen Beitrag zur klinischen Etablierung dieser neuen Methode [21]. Sie formulierten mathematisch den Zusammenhang zwischen Pulswellengeschwindigkeit (PWV) und Gefäßelastizität [12] und beschrieben den arteriellen Blutdruck als wichtige hämodynamische Einflußgröße auf die Elastizität arterieller Gefäße [22].

Obwohl Mahomed bereits Unterschiede zwischen der peripheren und aortalen Pulskontur beschrieben hatte, entdeckte erst McDonald 1960 [23], dass dieses Phänomen auf die Reflektion der Pulswelle im peripheren Gefäßbett zurückzuführen ist. Mit der Einführung computergestützter Aufnahme- und Analyseverfahren erfuhr die *Sphygmographie* eine Renaissance im letzten Jahrzehnt [24].

1.3. Risikofaktoren: Blutdruck und Arteriensteifheit

Eine Steife großer Arterien sowie beschleunigte Wellenreflektionen, die zu erhöhten Drücken in Herznähe führen, wurden mit vielen der üblichen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Alter, Bluthochdruck, Rauchen, Cholesterinspiegel und Übergewicht in Verbindung gebracht, sie wurden aber auch in mehreren Bevölkerungsgruppen als unabhängige Prädiktoren der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität nachgewiesen. Zentraler Blutdruck und arterielle Steife stellen somit wichtige Parameter zur Beurteilung einer kardiovaskulären Risikobereitschaft dar.

1.3.1. Blutdruck: Pathophysiologie und Definition Hypertonie

Der Blutdruck stellt den in den Herzkammern (Ventrikel) und in den Blutgefäßen herrschenden Druck dar, durch den die Blutzirkulation im Körper aufrecht erhalten wird. Er ist definiert als das Produkt aus dem Herzzeitvolumen ($HZV = \text{Schlagvolumen} \times \text{Herzfrequenz}$) und dem totalen peripheren Widerstand (TPR), also beeinflussbar durch die Herzleistung und durch die Hämodynamik der Gefäße [25]. Somit ist die Hypertonie die logische Folge eines erhöhten Herzzeitvolumens, eines erhöhten peripheren Widerstandes oder beider Faktoren.

Der arterielle Blutdruck beinhaltet vier Komponenten, den systolischen Druck (SP), den diastolischen Druck (DP), den mittleren arteriellen Druck (MP) als statische Komponente und den Pulsdruck (PP) als pulsatorische Komponente [26,27]. Hierbei stellt der systolische Druck (SP) den maximalen Druck dar, der während der systolischen Auswurfphase vom linken Ventrikel aufgebracht werden muß, um das Blut in die Aorta zu pumpen. Der diastolische Druck (DP) ist hingegen der niedrigste Druck, der in den Arterien während der Entspannungsphase herrscht. Der mittlere arterielle Druck (MP) wird interpretiert als der Durchschnittswert aus SP und DP und wird als die Summe aus dem DP und einem Drittel des PP (Pulse-Pressure) definiert. Der PP spiegelt die Schwankungen des Blutdruckes um den MP wider. Er wird aus der Differenz zwischen SP und DP berechnet und beschreibt die Konsequenz aus dem intermittierenden Blutausschlag des Herzens.

Bei einer Hypertonie besteht generell eine Zunahme des totalen peripheren Widerstandes (TPR) und somit auch des MP. Da das Herz das Blutvolumen pulssynchron auswirft, können Druck und Blutfluß in den Gefäßen Schwankungen unterliegen, obgleich beide Parameter über die Zeit konstant sind. Diese Schwankungen (PP) sind abhängig von den nachfolgenden Kriterien wie: Volumen und Schnelligkeit der Ventrikelentleerung, der Geschwindigkeit mit der das Blut durch periphere Widerstandsgefäße abfließt und der Dehnbarkeit der Arterienwände.

In Bezug auf die pulsatorische Komponente des Blutdruckes sind dem arteriellen Gefäßsystem wichtige Aufgaben zuzuordnen. So dient es als Leitungsbahn für das Blut, um eine adäquate Versorgung der Organe u.a. mit Sauerstoff zu gewährleisten. Andererseits sorgen die großen Arterien dafür, dass aus dem pulssynchronen Blutfluß, der durch die Kontraktion des linken Ventrikels bedingt ist, ein kontinuierlicher Blutfluß in die Peripherie aufrecht erhalten wird [28]. Der periphere Widerstand, die Dehnbarkeit der Arterien, die Pulswellengeschwindigkeit und die Reflektion der Pulswellen sind somit Faktoren, die im Zusammenhang mit dem Gefäßsystem stehen und dadurch

auch den arteriellen Blutdruck beeinflussen. Die *Compliance* oder Dehnbarkeit der Arterien wird andererseits auch stark vom Blutdruck beeinflusst, der durch ständige Wandveränderungen an den Gefäßen zu einer Abnahme der *Compliance* führt. Die Dehnbarkeit oder *Compliance* ist definiert als die Volumenänderung pro Einheit Druckänderung; dies bedeutet die Zunahme des Volumens in Bezug auf die Zunahmen des Druckes. Daraus lässt sich auch erkennen, dass die Blutdruckamplitude, also der Druckanstieg in der Arterie, während der Systole vom Schlagvolumen und von der *Compliance* bestimmt wird.

Das mit jeder Herzaktion ausgeworfene Blut fließt nur zu einem Teil direkt in die Peripherie; der andere Teil wird in den großen Arterien gespeichert (sog. „Windkesselfunktion der Aorta“). Dieses Blut fließt dann während der Diastole ab, wodurch ein kontinuierlicher Blutfluß entsteht. Die Physiologie der „Windkesselfunktion“ und deren Auswirkung auf sowohl lokale als auch systemische Gefäßeigenschaften bei normotensiven und hypertensiven Personen wurde im Rahmen einer Studie 2002 auf einem Kongress der *American Society of Hypertension* in New York vorgestellt [29]. Unter normalen Bedingungen fließen ungefähr 40% des Schlagvolumens sofort ab, die übrigen 60% werden in der Aorta und den großen Arterien angesammelt, dehnen die Arterienwand und speichern so Energie. Diese wird schließlich in der Diastole benötigt, um das Blut in die periphere Zirkulation voranzutreiben. Für den Fall, dass die Arterien steifer werden, also an Dehnbarkeit verlieren, kann weniger Blut während der Systole in den Arterien zurückgehalten werden und es gelangt vermehrt in den Kreislauf. Die Amplitude der arteriellen Pulswelle steigt an und damit verbunden auch der SP. Nach Schluß der Aortenklappe fällt der Druck, weil das Blut in die Zirkulation geleitet wird. Der diastolische Druck wird bestimmt durch die Länge der Diastole und die Geschwindigkeit mit der der Druck fällt. Die Schnelligkeit des Blutabflusses, welche vom TPR abhängt und die Dehnbarkeit der Arterien bestimmen die Geschwindigkeit des Druckabfalles. Bei gleich bleibendem TPR ist der diastolische Druckabfall umso größer, je

steifer die Arterien sind. Somit steigt der SP mit steifer werdenden Arterien an, während der DP fällt. Dieses wiederum führt zu einer Zunahme des PP.

Die Abnahme der Dehnbarkeit der Arterienwand bedingt auch eine Zunahme der Pulswellengeschwindigkeit (PWV). Die eigentliche Pulswelle breitet sich normalerweise zentrifugal aus. Sie wird hierbei an Orten, an denen sich der Wellenwiderstand ändert (Gefäßabzweigungen, Änderungen des Gefäßquerschnittes oder der Elastizität) reflektiert und breitet sich so auch in die entgegengesetzte Richtung, also rückwärts in Richtung Aorta aus. Dabei addieren sich Wellen entgegengesetzter Laufrichtung. Durch eine größere Steifheit der Arterien und damit der schnelleren PWV kommt die reflektierte Welle schon während der systolischen Phase und nicht wie normalerweise erst in der diastolischen Phase zurück. Dieses Phänomen führt schließlich zu einer Zunahme des systolischen Teils der Druckwelle, somit auch zu einer Zunahme des SP, einer Abnahme des DP und folglich zu einer Steigerung der Blutdruckamplitude [25,26].

1.3.2. Arteriensteifheit: Einflußfaktoren und Risiken

Die arterielle Steife wird von vielen Faktoren beeinflusst und in Verbindung gebracht. Das Alter und der Bluthochdruck sind hierbei die zwei wichtigsten Faktoren, die zu einer Versteifung der Arterien führen, während genetische Faktoren und Umwelteinflüsse diesen Effekt noch verstärken können. Die Dehnbarkeit der Gefäße hängt von der Beschaffenheit der Blutgefäße ab. Im Alter und bei einer Hypertonie kommt es zu einer immer weiter fortschreitenden Degeneration der *Media* durch Risse und Brüche der elastischen Lamellen, der Kollagenanteil steigt und die Gefäßwände der großen Gefäße und der Aorta hypertrophieren und dilatieren. Die Veränderungen betreffen bevorzugt die größeren, zentralen Arterien (thorakale Anteile der Aorta und die *A. carotis*), als die peripheren Gefäße wie die *A. femoralis* oder die *A. radialis*.

1.3.2.1. Lebensalter

Wie beschrieben versteifen und erweitern sich die großen Arterien mit fortschreitendem Alter zunehmend, was zu einer Erhöhung des systolischen Blutdruckes (SP) und des Pulsdruckes (PP) führt [30]. Diese Veränderungen können letztendlich in einer isolierten systolischen Hypertonie münden [31], der am häufigsten auftretenden Form des Bluthochdruckes bei älteren Menschen [32]. In mehreren Studien wurde ein positiver Zusammenhang zwischen arterieller Steife (aortale PWV und Augmentationsindex [Aix]; siehe hierzu auch Kapitel 2.2. Methodik) und dem Lebensalter nachgewiesen [33]. Die Parameter einer zentralen Druckmessung (Pulsdruck [PP], Augmentationsdruck [AP] und Aix; siehe hierzu auch Kapitel 2.2.), sowie aortale PWV steigen mit fortschreitendem Alter erheblich an, wobei Aix und PWV unterschiedlichen Mustern folgen [31].

Die Veränderungen im Aix sind bei Personen die jünger als 50 Jahre alt sind ausgeprägter, wobei die Änderungen der aortalen PWV bei Personen, die 50 Jahre oder älter sind deutlicher auftreten, während PP und AP mit fortschreitendem Alter linear zunehmen. Der zentrale Blutdruck hängt nicht nur vom Schlagvolumen, sondern auch von der Steife der großen Arterien und der Wellenreflektion ab. Eine Zunahme der arteriellen Steife bei fortschreitendem Alter führt somit zu einer Erhöhung des AP und gleichsam zu einer Erhöhung des SP (isolierte systolische Hypertonie bei älteren Menschen).

1.3.2.2. Körpergröße

Weiteren Darstellungen zufolge wurde ausgeführt, dass ein kleiner Körperbau ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen bedeutet [34]. In gewissem Masse wird dieses Risiko möglicherweise durch einen kürzeren effektiven Weg verursacht, was zu einer verkürzten Ausbreitung der Druckwellen führt, wodurch die reflektierten Wellen früher im kardialen Zyklus

ankommen [35]. Dieser Vorgang hat eine Erhöhung des zentralen systolischen Druckes und eine Nachlast des linken Ventrikels zur Folge [34].

1.3.2.3. Geschlecht

Das Geschlecht spielt ebenfalls eine Rolle bei der arteriellen Steife, wobei Studien gezeigt haben, dass gesunde Frauen eine signifikante höhere arterielle Steife aufweisen als Männer [36]. Eine Erklärung hierzu ist die geringere durchschnittliche Körpergröße von Frauen, wobei allerdings das Geschlecht auch nach Korrektur der Körpergröße noch ein unabhängiger Prädiktor des Aix bleibt [31,36].

1.3.2.4. Rauchen

Aufgrund seiner Auswirkungen auf die Endothelfunktion und die Vasokonstruktion stellt Rauchen einen weiteren signifikanten Risikofaktor bei der Entwicklung und dem Fortschreiten von kardiovaskulären Erkrankungen dar [37]. Auch bei jungen Menschen sind Aix und PWV – Messwerte und die zentralen Blutdruckwerte nach dem Rauchen auffallend erhöht [38]. Zusätzlich ergaben Messungen der Aix-Ausgangswerte bei chronischen Rauchern ungeachtet deren Geschlechtes oder ihres allgemeinen Gesundheits- und Fitnessgrades signifikant höhere Werte [38]. Trotz dieses Anstiegs des zentralen Blutdruckes ist der periphere Blutdruck bei chronischen Rauchern aufgrund der mangelhaften Druckverstärkung im Allgemeinen trügerisch niedrig [38], was die Wichtigkeit von Meßmethoden, die Einblick in aortale Drücke und arterielle Steife gewährt, deutlich illustriert.

Jüngste Studien haben die schädliche Auswirkungen des Passivrauchens auf die arterielle Steife, verbunden mit dem erhöhtem Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung, hervorgehoben. Diese Studien konnten zeigen,

dass sich Passivrauchen ab einer gewissen Intensität nur geringfügig weniger schädlich auf die Arteriensteife auswirkt als Rauchen [39].

1.3.2.5. Starkes Übergewicht

Der Körpermasseindex (KMI) – oder auch *Body-Mass-Index* (BMI) – bezeichnet eine Maßzahl für die Bewertung des Körpergewichts eines Menschen im Verhältnis zum Quadrat seiner Größe. Da Übergewicht ein weltweit zunehmendes Problem darstellt, wird die Körpermassenzahl vor allem dazu verwendet, auf eine diesbezügliche Gefährdung hinzuweisen.

Die Körpermassenzahl wird folgendermaßen berechnet:

$$\text{Körpermassenzahl} = \text{Masse/Größe}^2$$

wobei Masse das Körpergewicht in Kilogramm und Größe die Körpergröße in Metern angibt.

Gemäß der *Adipositas*-Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) liegen die Werte von normalgewichtigen Personen zwischen 18,5 kg/m² und 24,9 kg/m², während man ab einem KMI von 25 kg/m² von Übergewicht spricht und ab einer Körpermassenzahl von über 30 kg/m² adipöse Personen demnach behandlungsbedürftig werden.

Anhand des KMI wird die *Adipositas* in drei Kategorien eingeteilt:

Adipositas Grad I = 30 bis <35 kg/m²

Adipositas Grad II = 35 bis 40 kg/m²

Adipositas Grad III = > 40 kg/m²

Starkes Übergewicht bei Erwachsenen und Kindern nimmt weltweit mittlerweile epidemische Ausmaße an, wobei die Prävalenz von übergewichtigen und stark übergewichtigen Personen 60% der Erwachsenen in den USA bereits

übersteigt; bei Kindern und Jugendlichen steigt die Rate schnell an [40]. In den letzten Jahren wurde nachgewiesen, dass die Wahrscheinlichkeit erhöhter arterieller Steife bei stark übergewichtigen Personen (KMI 30 - >40 kg/m²) ungeachtet des Brachialis-Blutdruckes, der Ethnizität und des Alters hoch ist [41]. Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass es eine signifikante Korrelation zwischen der aortalen PWV und starkem Übergewicht gibt, wobei eine Studie darüber berichtete, dass die mittlere aortale PWV bei stark übergewichtigen Personen im Vergleich zu normalgewichtigen Individuen 4 bis 9m/s höher liegt [42].

Eine weitere Studie zur Beurteilung der Endothelfunktion belegte eine unabhängige Korrelation zwischen starkem Übergewicht und einer Endothelfunktionsstörung [43]. Eine Verminderung der viszeralen *Adipositas* wurde hierbei mit einer signifikanten Verbesserung der vaskulären Endothelfunktion in Verbindung gebracht.

1.3.2.6. Cholesterin

Es wurde der Nachweis einer Koinzidenz erbracht, dass ein hoher Cholesterinspiegel – trotz vergleichsweise niedrigen peripher gemessenen Blutdruckwerten – mit hohen zentralen Pulsdruckwerten, sowie mit einer systemischen arteriellen und aortalen Steife einhergeht [44]. Zudem stellt LDL-Cholesterin (nicht aber HDL-Cholesterin) eine unabhängige Determinante für eine Arteriensteife dar, was durch einen Anstieg des Aix zu beobachten ist [44].

Eine Verringerung des Cholesterinspiegels steht nachweislich mit einer Reduzierung der arteriellen Steife in Verbindung [45]. In der SEARCH-Studie (*Study of the effectiveness of additional reductions in Cholesterol and Homocysteine*) wurde eine Simvastatin-Therapie mit Folsäure/Vitamin B12-Ergänzung genutzt, um festzustellen, ob eine aggressive Lipid- und

Homocysteinsenkung günstige Auswirkungen auf die aortale PWV erkennen lässt [46].

1.3.2.7. Ernährung

Eine abwechslungsreiche und gesunde Ernährung wird weithin als einer guten Gesundheit zuträglich gefördert. Es gibt allerdings mehrere Substanzen, die mit der Nahrung aufgenommen werden, bei denen eine Auswirkung auf die arterielle Steife und den zentralen Blutdruck nachgewiesen werden konnte.

So haben mehrere Studien gezeigt, dass das Trinken *koffeinhaltigen Kaffees* eine Erhöhung der Arteriensteife bewirkt, während eine weitere Studie belegte, dass der Genuß von entkoffeiniertem Kaffee nicht zu einer Verstärkung der arteriellen Steife führt [47,48,49,50]. Zusätzlich wurde beobachtet, dass Koffein und Rauchen einen synergistischen Effekt auf die Arteriensteife ausüben [51].

Die schädlichen Auswirkungen von *Koffein* treten besonders bei Patienten mit einer Hypertonie in Erscheinung, bei denen Koffein die aortale Steife für einen Zeitraum von etwa drei Stunden erhöhte. Die Signifikanz dieses Effektes wird verschlimmert, da in vielen Fällen Patienten mit Hypertonie - im Gegensatz zu jenen Personen mit normalem Blutdruck - bereits Veränderungen sowohl in der Struktur als auch in der Funktion der großen, zentralen Arterien i.S. einer steiferen Aorta aufweisen, was u.a. zu einer fortschreitenden Atherosklerose führt, die dann ihrerseits wiederum in Form eines sog. *Circulus viciosus* den Hypertonus negativ beeinflusst.

Die Auswirkungen einer akuten Koffeinaufnahme machen einen grundlegenden und nachteiligen Effekt auf die arterielle Steife und somit auch auf die linksventrikuläre Last deutlich, sodass die Empfehlung erging, den

Kaffeeconsum zuecks Reduzierung eines erhöhten kardiovaskulären Risikos zu berücksichtigen [52].

Eine kürzlich vorgestellt Studie bestätigte eine sog. „U“-förmige Relation zwischen *Alkoholgenuß* und kardiovaskulärem Risikofaktor, was bedeutet, dass für Personen, die keinen Alkohol oder die sehr viel Alkohol trinken ein hohes Risiko erkennen lassen, im Gegensatz dazu fand sich ein reduziertes Risiko für Personen mit moderatem Alkoholgenuß. Diese Erkenntnis ließ sich auf eine Assoziation zwischen Alkoholgenuß und arterielle Steife (Aix) übertragen [53]. Der moderate Genuß von Rotwein führte bei Patienten mit einer Koronararterienerkrankung zu positiven Auswirkungen auf die Wellenreflektion und die zentralen systolischen Druckwerte, wohingegen keine Änderungen des Brachialis-Blutdrucks beobachtet wurden [54]. Somit unterstreicht diese Studie die Wichtigkeit der Messung zentraler Drücke im Vergleich zur herkömmlichen peripheren Blutdruckbestimmung. Auswirkungen verschiedener Wirkstoffe auf das kardiovaskuläre System können mittels zentraler Blutdruckmessungen gezielt erfasst und dokumentiert werden.

Eine Nahrungsergänzung mit reichlichem Gehalt an *Flavonoiden* – wie sie in dunkler Schokolade mit hohem Kakaogehalt enthalten sind – zeigte u.a. positive Auswirkungen auf die kardiovaskuläre Funktion, da sie die systemische arterielle Steife, sowie die Wellenreflektion (Aix) akut verringern und somit einen vorteilhaften Effekt auf die Endothelfunktion ausüben könnten [55].

1.4. Risikofaktor: *Diabetes mellitus*

Es ist erwiesen, dass ein *Diabetes mellitus* das Risiko für Herzkrankheiten und Schlaganfall erhöht [56]. Kardiale Erkrankungen stehen nach wie vor an erster Stelle der Todesursachen bei Diabetikern. Zusätzlich weisen viele Personen mit *Diabetes mellitus* vom Typ II weitere Risikofaktoren, wie zum Beispiel Hypertonie und Hypercholesterinämie auf, was ihr kardiovaskuläres Risiko

weiter erhöht [57]. So ist die Erkrankung *Diabetes mellitus* nicht selten mit anderen wesentlichen Komplikationen vergesellschaftet, wie beispielsweise Herz- und Gefäßerkrankungen, Apoplex, dialysepflichtiges Nierenversagen, Polyneuropathien, Retinopathien, sowie periphere Makro- und Mikroangiopathien mit der Folge einer möglichen Amputation von Gliedmaßen. Grundlage sind dauerhafte Veränderungen strukturbildender Eiweiße und negative Effekte von Reparaturvorgängen, z.B. der ungeordneten Bildung neuer Blutgefäße oder Unterdrückung der Neubildung von Ersatzblutgefäßen bei Beschädigungen.

Der Gesundheitsbericht Diabetes 2007 der Deutschen Diabetes – Union gibt einen informativen Überblick über die Häufigkeit des Auftretens von Begleit- und Folgekrankheiten bei 120.000 betreuten Typ II Diabetikerinnen:

- 75,2 % Bluthochdruck
- 11,9 % Retinopathie
- 10,6 % Neuropathie
- 9,1 % Herzinfarkt
- 7,4 % periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
- 4,7 % Apoplex
- 3,3 % Nephropathie
- 3,3 % Niereninsuffizienz
- 1,7 % diabetischer Fuß
- 0,8 % Amputation
- 0,3 % Erblindung

Um eine Progression des Krankheitsverlaufs bei Hochrisikopatienten frühzeitig zu erfassen, gewinnt die Pulswellenanalyse mit dem *SphygmoCor-System* als nicht-invasive Meßmethode zunehmend an Bedeutung in klinischen Studien, bei denen die Elastizität des arteriellen Gefäßbaumes untersucht wird [8].

1.4.1. Prävalenz und Überlebensraten

Es wird davon ausgegangen, dass in den Vereinigten Staaten etwa 20,8 Millionen Menschen an *Diabetes mellitus* erkrankt sind, was etwa 7% der Bevölkerung entspricht. Diese im *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* 2005 erfasste statistische Zahl setzt sich aus 14,6 Millionen Menschen zusammen, bei denen bereits ein *Diabetes mellitus* diagnostiziert wurde und aus 6,2 Millionen Personen, bei denen der Krankheitsverdacht geäußert, jedoch noch nicht endgültig nachgewiesen worden ist [58]. Jedes Jahr wird bei etwa 1,3 Millionen Individuen, die 20 Jahre oder älter sind, *Diabetes* festgestellt und mehr als 60 % der Diabetiker sterben jährlich an den Folgen einer Herzerkrankung [56]. Patienten mit *Diabetes mellitus* Typ II besitzen ein 2-7 Mal höheres Risiko eine kardiovaskuläre Erkrankung zu erleiden, oder auch an einer solchen zu versterben [59]. Aber auch für Patienten mit *Diabetes mellitus* vom Typ I besteht ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen [60]. Weiterhin wird über terminales Nierenversagen als eine der häufigsten Ursachen bei *Diabetes mellitus* berichtet, was eine erhöhte Risikobereitschaft für die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen mit sich bringt [56,61].

1.4.2. Arterielle Steife, PWV und Alx

Eine erhöhte arterielle Steife wurde sowohl mit *Diabetes mellitus* vom Typ I [62,63] als auch vom Typ II [64,65,66] in Verbindung gebracht und trägt möglicherweise zu der hohen Morbidität und Mortalität bei. Der nachteilige Einfluß der erhöhten Arteriensteife auf die kardiovaskuläre Funktion lässt sich mit Bestimmung der PWV gut dokumentieren.

Basierend auf der Kenntnis eines Zusammenhanges zwischen *Diabetes mellitus* Typ I und peripherem Pulsdruck konnte festgestellt werden, dass beim

Typ I Diabetiker im Vergleich zum Nicht-Diabetiker eine altersbedingte Blutdruckerhöhung 15 bis 20 Jahre früher evident werden kann, was auf eine beschleunigte Gefäßalterung hindeutet [60].

Die Aortensteife, die mit Hilfe der PWV feststellbar ist, hat sich als unabhängiger Prädiktor für die Mortalität bei *Diabetes*patienten erwiesen, d.h. jede Erhöhung um 1m/s bringt ein 8 % höheres Sterberisiko mit sich [65]. So ließ sich in mehreren wissenschaftlichen Arbeiten eine Verbindung zwischen einer erhöhten aortalen PWV, einem erhöhten Aix und *Diabetes mellitus* vom Typ I und II nachweislich eruieren [62,63,64,65,66].

Die Überprüfung einer Patientengruppe in der FIELD (*Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*) Studie zeigte eine signifikante Verbindung zwischen Augmentationsdruck (AP), Augmentationsindex (Aix) und der Karotis – IMT (*Intima-Media-Thickness*), einem etabliertem Marker für Atherosklerose bei Diabetikern vom Typ II, was den Schluss zulässt, dass eine arterielle Steife zu einer beschleunigten Atherosklerose beim *Diabetes mellitus* Typ II beitragen könnte [59]. Eine Unterstudie der FIELD-Studie dauert an, wobei erwartet wird, dass sie prospektive Daten hinsichtlich der Vorhersagewerte von AP und Aix für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Diabetespatienten vom Typ II erzielen wird.

In früheren Studien hatte sich gezeigt, dass es zwischen AP und Aix, sowie Karotis-IMT und *Plaque-Score* bei *Diabetes*patienten [67,68] und bei Patienten mit Erkrankung der Koronararterien [69] eine enge Beziehung gibt, wobei insbesondere bei der Studie von Weber im Allgemeinen ein Zusammenhang mit *Diabetes mellitus* gesehen wurde.

Die CURES-Studie (*Chennai Urban Rural Epidemiology Study*) unterstrich, dass Diabetiker vom Typ II mit Retinopathie signifikant höhere Aix und IMT Werte aufwiesen als jene ohne Retinopathie, was zu der Schlussfolgerung führte, dass es eine Verbindung zwischen früher Atherosklerose und

diabetischer Retinopathie bei Kindern gibt, einer Personengruppe mit hohem Risiko sowohl für *Diabetes mellitus* als auch für Herzkrankheiten [68]. Die *Chennai Urban Population Study* (CUPS-9) beschäftigte sich ebenfalls mit einem Vergleich der IMT, sowie der arteriellen Steifheit (Aix) bei Diabetikern und Nichtdiabetikern, basierend auf unterschiedlichen klinischen Parametern, wobei sich bei den diabetischen Patienten signifikant erhöhte Messwerte sowohl für die IMT, als auch für den mit dem *SphygmoCor*-System bestimmten Aix-Wert fanden [70].

John Postley, Mitglied der *New York Physicians Group*, hat aktuell auf dem *World Congress of Cardiology* (Barcelona, September 2006) die Ergebnisse seiner Studie *Gender Differences in the Relationship of Ultrasound Identified Atherosclerosis to Framingham Risk Score (FRS)* mit 120 bisher unbehandelten Patienten vorgestellt. Zusammenfassend ergab sich, dass die Dicke der IMT der *A. carotis* allgemein ein anerkanntes Indiz für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt, was durch die *CAFES-Cave-Studie* (*Screening* der *A. carotis* und *A. femoralis*) bestätigt wurde. Der FRS war bisher als geeignete Methode zur Bestimmung des Risikos einer kardiovaskulären Erkrankung anerkannt [71,72].

Bezeichnend ist die Tatsache, dass bereits bei Kindern im Alter von 10 Jahren, die an *Diabetes mellitus* vom Typ I leiden, eine vermehrte arterielle Steifigkeit (Aix) im Vergleich zu Kontrollpersonen festgestellt werden konnte [73]. Dies unterstreicht das Potenzial von Markern für Arteriensteife, die sich mit Hilfe der Applanationstonometrie ermitteln lassen, um zusätzliche Informationen über die Untergruppen des kardiovaskulären Risikos und die Optimierung der Therapie bei Kindern mit Erkrankungen wie Diabetes vom Typ I zu liefern, bei denen ein großes Risiko besteht, dass sich im Verlauf ihres Lebens kardiovaskuläre und auch nicht-kardiovaskuläre Komplikationen – wie oben aufgeführt – entwickeln.

Andere Untersuchungen dokumentierten, dass Insulin in der Lage ist, den Aix unabhängig vom peripheren Gefäßwiderstand stark zu vermindern [74,75],

wobei allerdings dieser pharmakologische Ansatz bei insulinresistenten Übergewichtigen und Diabetikern vom Typ I [76] oder auch Typ II versagt [77]. Eine Abnahme der arteriellen Steife nach sechs Monaten Insulintherapie, abgeleitet durch eine Verbesserung des Aix, konnte in einer weiteren Studie evaluiert werden [78]. Unter einer Reihe pharmakologischer Interventionen, welche die Arteriensteife vorteilhaft beeinflussen können, hat eine orale Applikation von täglich 500 mg Ascorbinsäure über eine Periode von vier Wochen nicht nur den Blutdruck, sondern auch den Aix und den Pulsdruck (PP) bei Typ II Diabetikern signifikant senken können [79]. Das *ShygmCor*-System erscheint somit geeignet, die Wirksamkeit einer Patientenbehandlung durch Veränderungen bei den zentralen Herzfunktionsparametern zu verfolgen und zu dokumentieren.

1.5. Risikofaktor: Nierenerkrankung

Allmählicher Verlust der Nierenfunktion verursacht eine chronische Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*, CKD; früher: chronische Niereninsuffizienz). Bei Patienten mit einer CKD kann sich ein permanentes Nierenversagen, bzw. eine terminales Nierenversagen (*end stage renal disease*, ESRD) entwickeln, deren einzige Behandlungsoptionen dann die Dialyse und die Nierentransplantation sind. Bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen besteht ein hohes Risiko, dass sie einen tödlichen Schlaganfall oder Herzinfarkt erleiden. Durch die nicht invasive Messung mit dem *SphygmCor*-System besteht die Möglichkeit, die Progression von Erkrankungen der großen Blutgefäße, die das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung beim Patienten erhöhen, zu erfassen. Des weiteren hilft es bei der Früherkennung von Hochrisikopersonen und beim Management der Krankheit.

1.5.1. Prävalenz und Überlebensraten

In den USA weisen etwa 7,4 Millionen Erwachsene physiologische Befunde einer chronischen Nierenerkrankung auf, mehr als 300.000 Personen wurden im Jahr 2001 einer Behandlung wegen eines terminalen Nierenversagens unterzogen. Fast 100.000 neue Fälle von ESRD werden jedes Jahr diagnostiziert, wobei *Diabetes mellitus* und Hypertonie die am häufigsten angegebenen Ursachen einer ESRD darstellen. In Deutschland sind es seit 2005 ca. 15.000 Patienten pro Jahr, die an einer chronisch terminalen Nierenerkrankung leiden und dann eine Hämodialyse bzw. Nierentransplantation bedürfen (Quasi Niere, 2005). Wenn ein Patient drei Monate lang dialyseabhängig war, so fällt seine Überlebenswahrscheinlichkeit dramatisch von 77% nach einem Jahr auf nur noch 9% nach zehn Jahren [80]. Im Vergleich zur Gesamtbevölkerung haben dialysepflichtige Patienten mit einer CKD ein drei- bis dreißigfach höheres Risiko, an einer Herz-Kreislaufkrankung zu erkranken, wobei das Verhältnis bei jungen Patienten noch schlechter sein soll. Ferner übersteigt das Risiko von tödlichen und nicht tödlichen kardiovaskulären Ereignissen jenes für das Fortschreiten einer Nephropathie [81], sodass mehr CKD Patienten an kardiovaskulären Komplikationen sterben als an terminalem Nierenversagen [82].

Kardiovaskuläre Erkrankungen bleiben die häufigsten Todesursachen bei ESRD- und CKD- Patienten [61], sodass ihre Prävention und Therapie zum Hauptziel in der Behandlung dieser Hochrisikopatienten geworden ist. Von den 10 % der Bevölkerung, die an einer CKD erkranken, sterben 80 % vorzeitig an kardiovaskulären Ereignissen, noch bevor sie ein ESRD ausgebildet haben.

1.5.2. Arterienversteifung

Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei dialysepflichtigen Patienten mit CKD und ESRD wird teilweise durch das häufigere Vorkommen von

kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, *Diabetes mellitus* und verminderte körperliche Aktivität im Vergleich zur Gesamtbevölkerung verursacht [83].

Aber die Überprüfung der traditionellen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen können die signifikant erhöhte Sterblichkeit von ESRD-Patienten nicht hinreichend erklären. Die stärksten aktuellen Prädiktoren für die kardiovaskulär bedingte Mortalität bei Hämodialysepatienten beziehen sich auf die Struktur und Funktion der großen Arterien [10,84]. Die aortale PWV [10] und noch deutlicher der Aix [84] haben sich als unabhängige Prädiktoren für die Morbidität und Mortalität bei ESRD-Patienten erwiesen, die mit einer Hämodialyse behandelt werden, unabhängig von anderen Faktoren, die bekanntermaßen das Ergebnis beeinflussen [10,84]. Bei diesen Dialysepatienten steigt mit jeder Erhöhung des Aix das Risiko der kardiovaskulär bedingten Mortalität um 10% und der Gesamtmortalität um etwa 50%, wobei mit jeder Erhöhung der PWV um 1 m/s ein Anstieg der allgemeinen Sterblichkeit um 39% zu verzeichnen ist [84]. Die Charakteristika dieser Patientengruppe umfassten Bereiche für den Aix von 26 ± 15 und die PWV von $11,7 \pm 3,0$ m/s. Es wird als wichtig erachtet, dass diese Zusammenhänge unabhängig waren von anderen bekannten Risikofaktoren, einschließlich dem Brachialisdruck [84].

Bei zunehmender arterieller Steife erhöht sich der zentrale systolische Druck, was zu einer vermehrten Arbeit des Herzens und damit zu einer verstärkten Beanspruchung des Herzmuskels führt. Eine erhöhte Arteriensteife, bzw. eine Abnahme der Dehnbarkeit bedingt durch Änderung des Kupplungsdruckprofils am Herzen, kann zur Entwicklung und Verschlimmerung eines Bluthochdruckes, einer linksventrikulären Hypertrophie und einer Fehlfunktion, sowie zu einer Abnahme der Herzmuskelperfusion führen, was sich in einem erhöhten Pulsdruck widerspiegelt.

Blacher und Kollegen beschrieben, dass die Gefäßrigidität bei Niereninsuffizienten schon in deutlich jüngerem Lebensjahr einsetzt als in der Gesamtpopulation [10]. Die Untersucher konnten weiterhin die Abnahme der Arteriendehnbarkeit, also einen erhöhten Pulsdruck, als unabhängigen Risikofaktor sowohl für die allgemeine Mortalität als auch für die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität in ihrem Patientenkollektiv aufzeigen. Diese Aussagen wurden in einer weiteren Studie der *United States Renal Data* Analyse bestätigt [85]. Auch Safar und Mitarbeiter fanden in einer Langzeitbeobachtung von 10 Jahren bei 180 Patienten mit einer dialysepflichtigen ESRD erhöhte PWV- und PP-Werte, was als prädiktive Aussage hinsichtlich einer signifikant erhöhten Gesamtmortalität gedeutet wurde [86].

Das *SphygmoCor*-System ermöglicht es, diese wichtigen Parameter mit den Modulen Aorta-Blutdruckprofilanalyse und Pulswellengeschwindigkeit zu bestimmen und zu dokumentieren.

Andere Studien konnten zeigen, dass zwischen der Gefäßverkalkung in großen Arterien [87], sowie in Koronararterien und einer erhöhten arterieller Steife bei Dialysepatienten eine enge Verbindung besteht, was den Schluß zulässt, dass eine Gefäßverkalkung zur Arteriensteife bei ESRD-Patienten erheblich beiträgt. Mit dem Anstieg der aortalen PWV steigt auch das Ausmaß der Koronararterienverkalkung entsprechend an [88]. Dieser Zusammenhang erscheint wichtig, da Arterienverkalkungen möglicherweise ein verhinderbarer Faktor in Verbindung mit Atherosklerose bei ESRD-Patienten sind [89].

Die Gruppe um Covic konnte kürzlich zeigen, dass auch schon dialysepflichtige Kinder erhebliche strukturelle Abnormitäten der Arterienwände und in der Folge steifere Gefäße aufweisen, was sich in angestiegenen Aix- und in höheren PWV-Werten niederschlägt [90]. Diese Tatsache unterstreicht, wie hoch auch hier das Potenzial dieser Parameter für die pädiatrische Nephrologie zur Feststellung und Überwachung des kardiovaskulären Risikos bei jungen Patienten einzuschätzen ist.

Obgleich bekannt ist, dass es bei CKD-Patienten häufig zu kardiovaskulär bedingten Todesfällen kommt [82], wurde die arterielle Steife bei dieser Gruppe nicht so gut dokumentiert wie bei ESRD-Fällen [82]. Es konnte jedoch bereits früher gezeigt werden, dass es einen Zusammenhang gibt zwischen erhöhter Aortensteife (PWV) und systemisch arterieller Steife (Aorta Augmentationsindex – Aix), sowie anderen Erkrankungen, die bei Patienten mit CKD häufig vorkommen: Bluthochdruck [91,92], *Diabetes mellitus* [62,63,64,65], Atherosklerose [93] und Hypercholesterinämie [44].

Neue Studien haben gezeigt, dass es eine Beziehung zwischen Arteriensteife und nicht dialysepflichtigen CKD-Personen mit einer nur leichten Einschränkung der Nierenfunktion gibt [94], und dass eine erhöhte arterielle Steife parallel mit der Abnahme der Nierenfunktion auftritt. Dies wurde durch die Abnahme der glomerulären Filtrationsrate bei chronisch Nierenkranken nachgewiesen [95,96].

Eine ständig wachsende Zahl an Publikationen beschäftigt sich mit den Effekten von kardiovaskulär wirksamen Medikamenten [97,98,99,100], der Hämodialysedauer [101,102,103], chronischer Salz- und Wasserbelastung [104], körperlicher Aktivität [107] sowie den Auswirkungen bei Nierentransplantationen auf die Arteriensteife bei Nieren- und Bluthochdruckpatienten [105,106].

1.5.3. Dialyseverfahren

Der Begriff Dialyse stammt aus dem Griechischen, bedeutet „Auflösung“ (gr. *dialysis*) und stellt ein Blutreinigungsverfahren dar. Die künstliche Blutwäsche dient dazu, schädliche Stoffe aus dem Körper zu entfernen. Intakte Nieren filtern giftige Stoffwechselprodukte (harnpflichtige Substanzen) aus dem Blut und scheiden sie mit dem Urin aus. Die weltweit erste „Blutwäsche“, wie sie damals bezeichnet wurde, wurde beim Menschen 1924 von Georg Haas

durchgeführt. Den Durchbruch brachte jedoch erst Willem Kolffs Trommeldialysegerät auf der Basis von semipermeablen Schläuchen aus Zellophan 1945. Diese künstliche Membran erlaubte eine kontrollierte Blutreinigung von definierten Stoffmengen. Nach Angaben des Kuratoriums für Dialyse und Nierentransplantation in Deutschland sind derzeit etwa 60.000 Patienten dialysepflichtig. Hier leben heute die Hälfte der Dialysepatienten länger als zehn Jahre, etwa ein Viertel der Patienten überlebt 20 und mehr Jahre. Man unterscheidet zwischen der Hämodialyse, der Hämofiltration, der Hämo-perfusion und der Peritonealdialyse, die in Deutschland seltener eingesetzt wird.

1.5.3.1. Hämodialyse

Bei der Hämodialyse wird das Blut über eine künstliche Membran außerhalb des Körpers geschickt, um es von Schadstoffen zu befreien. Diese Membran funktioniert wie ein Filter, ist also nur für einen Teil der Substanzen durchlässig. Sind auf der einen Seite der Membran Stoffe in höherer Konzentration vorhanden als auf der anderen Seite, dann wandern diese Stoffe durch die Membran bis es zu einem Ausgleich der Stoffkonzentration kommt (Osmose). Bei der Hämodialyse macht man sich das physikalische Prinzip der Osmose zunutze.

Das Blut auf der einen Seite besitzt eine andere Konzentration an Nephrotoxinen, harnpflichtigen Substanzen und Blutsalzen (u.a. K^+ , PO_4^{3-}), als die keimfreie, umkehrosmotisch aufbereitete Lösung im Dialysator (Dialysat) auf der anderen Seite der semipermeablen Filtermembran. Grundvoraussetzung für die Durchführung einer Hämodialyse ist eine ausreichende Kreislaufstabilität und ein ausreichendes Blutangebot beim Patienten. Letzteres wird durch die operative Anlage einer arteriovenösen Fistel oder *Shunt* (früher *Scribner-Shunt*), heute in der Regel einer Cimino-fistel am Unter- oder Oberarm, in seltenen Fällen am Oberschenkel, mit oder ohne

Verwendung von künstlichen Gefäßprothesen (GoreTex) erreicht. Alternativ ist das Einbringen eines Katheters in eine entsprechend große Körpervene – meist Vena jugularis interna oder *Vena subclavia* – vorübergehend möglich.

Die Hämodialysebehandlung muss abhängig von Körpergewicht, Nierenrestfunktion und Herzleistung in der Regel mindestens ca. 4-5 Stunden (Nachtdialyse bis 8 Stunden) pro Sitzung und dreimal in der Woche durchgeführt werden. Die Verlängerung der Dialysezeit bringt nachgewiesenermaßen prinzipiell eine bessere Lebensqualität und eine Lebensverlängerung mit sich.

Bei chronischen Hämodialysepatienten kommt es nach vielen Jahren zu Spätschäden wie Atherosklerosen, koronarvaskuläre Erkrankungen, Knochen- und Gelenkschäden. Durch eine optimale Hämodialysebehandlung, sowie durch zusätzliche Therapien von Hypertonie, Lipidstoffwechselstörungen und Anämie lassen sich diese Schäden deutlich vermindern oder ihr Auftreten verzögern.

1.5.3.2. Hämofiltration

Die Hämofiltration ermöglicht eine schnelle Volumenveränderungen im Patientenkörper. Als Spontanfiltration (erstmalig von Prof. Dr. med. Peter Kramer in Göttingen eingesetzt) bezeichnet man ein Verfahren, bei dem durch Eigendruck des Patientenkreislaufes Plasma abgepresst wird, um die Herzfunktion bei Herzversagen akut zu unterstützen.

Die Hämodiafiltration bezeichnet ein extrakorporales Verfahren zur Blutreinigung, bei dem die Hämodialyse und die Hämofiltration in Kombination angewendet werden. Diese Verfahren kommt insbesondere bei chronischer Niereninsuffizienz zur Anwendung und ermöglicht sowohl die Entfernung von

nieder- als auch von mittelmolekularen Substanzen bei kontrolliertem Ersatz des Ultrafiltrates durch physiologische Elektrolytlösung.

1.5.3.3. Hämo-perfusion

Bei der Hämo-perfusion wird das Blut durch Adsorbentien (z.B. Aktivkohle) gepumpt, wodurch bestimmte fettlösliche oder proteingebundene Stoffe (z.B. organische Lösungsmittel, Insektizide, Pilzgifte) aus dem Blut entfernt werden können.

1.5.3.4. Peritonealdialyse

Aufgrund des besonderen Aufbaus kann das gut durchblutete Gewebe des Peritoneums ebenfalls als „Filtermembran“ genutzt werden. Über einen in die Bauchhöhle eingelegten Katheter wird hierbei eine Dialyselösung intraperitoneal eingebracht, sodass kleinmolekulare Substanzen aus dem Blut über Kapillargefäße des Peritoneums – bei lokal vorhandenem Konzentrationsgefälle - in das Dialysat übertreten. Da die Dialyselösung üblicherweise einen höheren Gehalt an löslichen Substanzen als das Blut aufweist, kann dem Körper auf diesem Wege auch Flüssigkeit (Wasser) entzogen werden. Im Gegensatz zur künstlichen Membran bei der Hämodialyse ist das Peritoneum auch für Eiweiße recht durchlässig, wodurch es zu einem relevanten Eiweißverlust kommen kann. Das Verfahren ist allerdings durch das Körpergewicht und die Nierenrestfunktion limitiert, da ein zu hohes Patientengewicht und eine nur kleine Nierenrestfunktion eine Peritonealdialyse nahezu ausschließen.

1.5.4. Nierentransplantation

1.5.4.1. Zahlen und Fakten

Etwa 10.000 Dialysepatienten warten in Deutschland auf eine Nierentransplantation. Die Zahl der Patienten auf der Warteliste steigt kontinuierlich. Die Gesamtzahl der Dialysepatienten in Deutschland liegt bei ca. 60.000. Jedes Jahr werden etwa 2.400 Nierentransplantationen durchgeführt. Etwa fünf Jahre beträgt die durchschnittliche Wartezeit auf ein geeignetes Organ. Das Nierentransplantatüberleben liegt heute nach einem Jahr bei über 90% [108].

Bei einer Nierentransplantation (NTX) wird die Niere eines Spenders auf einen Empfänger übertragen. Die fremde Niere übernimmt im Körper des Empfängers die Funktion der erkrankten Niere. Eine Transplantation erspart dem Empfänger in der Regel eine lebenslange Dialyse. Im Jahr 2005 wurden in Deutschland insgesamt 2.190 Nieren verpflanzt, wovon 522 - also 24% - sogenannte Lebendspenden waren.

In Deutschland unterliegt die Transplantation von Geweben menschlicher Spender dem „Transplantationsgesetz“ (TPG) vom 01. Dezember 1997 (zuletzt geändert durch Art. 14 V vom 25. November 2003; I 2304). Erlaubt sind Organentnahmen von Verstorbenen (Leichenspende) oder von lebenden Personen (Lebendspende). Transplantationen werden ausschließlich in zertifizierten Transplantationszentren durchgeführt.

1.5.4.2. Geschichte

Die Idee, kranke oder zerstörte Organe zu ersetzen, lässt sich bis ins Mittelalter zurückverfolgen. Schon da versuchten Mediziner Verunstaltungen durch

Hauttransplantationen zu beheben, allerdings ohne Erfolg. Ende des 19. Jahrhunderts brachten Mediziner komplexe Krankheitsbilder mit dem Funktionsausfall eines Organs in Zusammenhang. Im frühen 20. Jahrhundert war die Organtransplantation als Behandlungsoption anerkannt und die experimentelle Nierentransplantation fand ihren Anfang.

Die erste Nierentransplantation wurde an einem Hund im Jahr 1902 von einem Wiener Chirurgen experimentell durchgeführt. Es sollte jedoch noch Jahrzehnte dauern, bis die erste erfolgreiche Nierentransplantation (NTX) beim Menschen vorgenommen wurde. Der US-Chirurg Alexis Carrel bemerkte bei seinen Versuchen, dass eine Gewebsverpflanzung innerhalb eines Individuums glückte, die Organübertragung von einem auf ein anderes Individuum aber fehlschlug. Das Organ wurde abgestoßen.

Erst nach dem Zweiten Weltkrieg nahm das Interesse an der Transplantation wieder zu. In den USA wurden Anfang der 50er Jahre eine Reihe menschlicher Nieren verpflanzt – Mensch und Transplantat überlebten allerdings nur wenige Tage. Die erste erfolgreiche NTX gelang schließlich bei genetisch identischen eineiigen Zwillingen in Boston.

Die Probleme der damaligen Zeit lagen in einer unzureichenden Kontrolle der Organabstoßung. In den Anfangsjahren gab es nur eine begrenzte Anzahl von Medikamenten, die die Abstoßung kontrollieren konnten. Erst die Entwicklung neuer Immunsuppressiva – im Jahr 1982/83 wurde Cyclosporin eingeführt – verbesserte die Erfolgsrate der allogenen Transplantationen auch zwischen genetisch verschiedenen Individuen.

Der Holländer Willem Kolff, einer der frühen Pioniere der Behandlung von nierenkranken Patienten, verglich zu Beginn der 70er Jahre die Ergebnisse der NTX mit den Vor- und Nachteilen der Dialysebehandlung. Schon damals war die Transplantation mit einer für die Patienten höheren Lebensqualität verbunden. Trotzdem zeigte sich zur damaligen Zeit ein sehr hohes Risiko an der Operation und/oder an seinen Komplikationen zu versterben. Nach mehr als

30 Jahren Entwicklung und Erfahrung hat sich das Patientenüberleben nach einer Transplantation deutlich gebessert, sodass die NTX heute das am weitesten entwickelte und häufigste, sowie wahrscheinlich auch sicherste Verfahren der Transplantationsmedizin darstellt.

1.5.4.3. Prognose

Im ersten Jahr nach einer Nierentransplantation erleiden ca. 15-20% der Transplantierten eine Transplantatabstossung unter immunsuppressiver Basistherapie (z.B. mit FK506, Mycophenolatmofetil und Prednison). Die Abstossungsrate ist damit im ersten Jahr nach Transplantation höher als in den nachfolgenden Jahren. Vor 1983 wurde die Überlebensrate der Transplantierten mit >90% (1. Jahr), >70% (nach 5 Jahren) und mit ca. 50% nach 10 Jahren beziffert. Unter der Therapie mit Cyclosporin A liegt die Überlebensrate im 1. Jahr praktisch bei 100%. Nach einer Lebendspende haben ca. 82% der Patienten fünf Jahre nach ihrer Transplantation eine funktionstüchtige Niere, während dies bei den Spendernieren von Verstorbenen rund 68% ausmacht. Nach 10 Jahren liegt die Überlebensraten bei Lebendspenden immerhin noch bei ca. 70%. An dieser positiven Entwicklung der Nierentransplantationsmedizin sind neben hochwirksamen immunsuppressiven Medikationen viele weitere Faktoren, wie z. B. neue Labormethoden zur Bestimmung der spezifischen Gewebemerkmale, HLA-Typisierung für verbessertes *Crossmatching* und Erkennung von präferenten Antikörpern gegen die Spenderniere, Fortschritte in den Entnahmetechniken, sowie bessere Erfahrungen in der Organaufbewahrung beteiligt.

1.5.4.4. Immunreaktionen

Das Hauptproblem jeder Transplantation sind die Immunreaktionen des Empfängerorganismus gegen das Transplantat. Die T-Zellen und Antikörper

des Empfängers bekämpfen das fremde Organ. Der Grund für Abstoßungsreaktionen liegt in der unterschiedlichen Oberflächenstruktur der Zellen, insbesondere Unterschiede in den Histokompatibilitäts-Antigenen der Zellmembranen. Die Oberflächenstruktur wird genetisch bestimmt, deshalb hat jedes Individuum eine eigene Zelloberflächenstruktur. Aus diesem Grund sind Verwandte oft besonders geeignete Organspender, da es häufig genetische Übereinstimmungen gibt. Die ersten erfolgreichen Organtransplantationen wurden daher auch zwischen genetisch identischen, eineiigen Zwillingen durchgeführt.

In den 40er Jahren beschrieb der britische Zoologe Sir Brian Medawar (Nobelpreis 1960) als erster die immunologischen Grundlagen und die zentrale Rolle des Lymphsystems bei der Abstoßung fremden Gewebes [124]. 1954 wurde von Dausset (Nobelpreis 1980) das sogenannte HLA-System (*Human Leukocyte Antigen-System*) entdeckt und damit die Voraussetzung geschaffen, anhand des HLA-Systems der Leukozyten von Spendern und Empfängern zu testen [123]. 1962 wurde erstmals menschliches Gewebe von Spender und Empfänger typisiert.

Die Abstoßungsreaktionen werden unterschieden in:

- ° Die **hyperakute/perakute Abstoßung** tritt innerhalb von Minuten bis Stunden nach der erfolgten Transplantation und der Wiederherstellung des Blutflusses auf. Sie ist durch allospezifische Spender-Antikörper oder durch blutgruppenspezifische Antikörper, die zum Zeitpunkt der Transplantation bereits vorhanden sind (zytotoxische Antikörper gegen ABO- oder HLA-Antigene des Transplantats), verursacht. Nach der Komplementaktivierung kommt es zu Fibrinablagerungen in den Gefäßen des Transplantats und somit zu Verschlüssen – das Gewebe stirbt ab. Allerdings ist diese Form nach Einführung des *Crossmatches* praktisch nicht mehr zu beobachten.

° Die **akute Abstoßung** (AR) beginnt meist innerhalb von Tagen bis Wochen. Eine Abstoßung zwischen dem 2. und 5. postoperativen Tag bezeichnet man auch als akzelerierte Abstoßung. Die AR ist die häufigste Ursache für einen Transplantatverlust im 1. Jahr. Meist beruht sie auf zellulärer interstitieller Abstoßung (d.h. Infiltration des Organs durch zytotoxische T-Lymphozyten). Eine akute Abstoßung kann auch jederzeit später auftreten und heute behandelt werden, etwa durch Steroidgabe, Immunsuppressiva oder Antilymphozytenantikörper.

° Die **chronische Abstoßung** oder chronische Transplantatnephropathie (CTN) ist ein chronisch schleichender Transplantatverlust, meist 1 Jahr nach der Transplantation, beginnend mit einer Histologie, die vor allem durch interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie charakterisiert ist. Meist sind kaum Entzündungszeichen zu finden. Diese Art des Transplantatversagens ist schlecht zu behandeln – häufig muss eine erneute Transplantation vorgenommen werden. Die CTN ist die häufigste Ursache für Transplantatversagen im Langzeitverlauf. Feingeweblich liegt ihr eine Transplantatvaskulopathie zugrunde, d.h. irreversible Verengungen der Blutgefäße, wobei deren Ursache nicht geklärt ist. CD4-T-Effektorzellen vom TH1-Typ wandern in die Gefäßwände ein und stimulieren dort Makrophagen und Endothelzellen. Weitere Monozyten wandern ein und differenzieren zu Makrophagen, die TNF- α und IL-1 sezernieren. Es entsteht eine chronische Entzündung der Gefäßwand, die durch Fibrosierung und Vernarbung allmählich zu einer Verengung führt. Beispiele sind die Koronaratherosklerose nach Herztransplantation, die Nephrosklerose nach Nierentransplantation, *Bronchiolitis obliterans* nach Lungentransplantation. Die Immunsuppression, essentiell für das Transplantatüberleben, trägt zu einem gewissen Teil aber auch zur CTN bei, durch Cytokinfreisetzung und fibrosefördernde Wachstumsfaktoren.

1.5.4.5. Immunsuppressive Therapie

Ziel der immunsuppressiven Therapie ist es, das Transplantat zu erhalten, indem die Abstossungsreaktion gegen das fremde Organ unterdrückt wird. Grundsätzlich wird zwischen der Therapie direkt nach der Operation (initiale Induktionstherapie), der Langzeittherapie (Basisimmunsuppression zur Prophylaxe gegen die AR, Erhaltungstherapie) und der Abstoßungstherapie zur Behandlung akuter Abstoßungsreaktionen unterschieden.

- **Initiale Induktionstherapie:** In den ersten zwei Wochen werden stark wirksame Medikamente (spezielle Antikörper) eingesetzt, um eine frühe Abstoßung des Transplantats zu verhindern.
- **Erhaltungstherapie:** Sie verhindert, dass das Immunsystem das fremde Organ zerstört. Hierbei werden verschiedene Medikamente kombiniert, die das Immunsystem an unterschiedlichen Stellen blockieren.
- **Abstoßungstherapie:** Eine akute Abstoßungsreaktion wird vor allem mit speziellen Antikörpern (polyklonale oder monoklonale Antikörper gegen Lymphozyten) und hoch dosiertem Kortison behandelt.

Die Induktions- und Abstoßungstherapie werden nur kurzfristig und in der klinischen Behandlungsphase verabreicht. Hierbei werden Antikörper gegen Lymphozyten - die fremde Organe angreifen – eingesetzt und diese sehr wirkungsvoll zerstören. Dieser gute therapeutische Effekt besitzt andererseits auch viele Nebenwirkungen, sodass Antikörper ausnahmslos in der Klinik verabreicht werden. Die Erhaltungstherapie ist hingegen eine lebenslange medikamentöse Behandlung, die mit dem jeweiligen Transplantationszentrum abgesprochen werden.

Für die Erhaltungstherapie gibt es drei Hauptgruppen von Immunsuppressiva, die das Immunsystem an verschiedenen Stellen beeinflussen, wobei initial Medikamente dieser drei Gruppen häufig in Kombination appliziert werden.

a. Calcineurinhemmer:

Hierzu zählen die Substanzen „Cyclosporin A“ (Sandimmun®) und „Tacrolimus“ (Prograf®), wichtige Medikamente für die Basis-Immunsuppression. Calcineurin ist ein Enzym, das das Interleukin-2 stimulierte T-Lymphozyten Wachstum und dessen Differenzierung blockiert. Tacrolimus (FK506) bindet z.B. an ein sogenanntes FK-bindendes Protein (FKBP) und verhindert dadurch ebenfalls die Aktivierung des T-Zell-Lymphozyten-Systems.

Cyclosporin war der erste Calcineurinhemmer, der im Jahre 1983 die Transplantationsmedizin revolutionierte.

b. Zellteilungshemmer:

Das Immunsystem wird durch das Eindringen fremder Zellen in den Körper aktiviert, sodass vermehrt Abwehrzellen gebildet werden. Zellteilungs- oder Zellproliferationshemmer wie beispielsweise „Azathioprin“ verhindern Entwicklung und Wachstum dieser Immunzellen über ihre Wirkung als Antimetaboliten. „Mycophenolsäure“ bzw. „Mycophenolatmofetil“ hemmen spezifisch die Proliferation von B- und T- Lymphozyten über die *de novo* Synthese von Guanosinnukleotiden.

Dahingegen werden die Botenstoffe, die die B- und T-Lymphozyten aktivieren, durch die Substanzgruppen „Everolimus“ und „Sirolimus“ (sog. mTOR-Inhibitoren = *mammalian target of rapamycin*) gehemmt. mTOR-Inhibitoren greifen in den Zellteilungs- und Zellentwicklungsprozess von Zytokin-abhängigen proliferierenden Makrophagen ein, indem sie die mTOR- oder auch FRAP-Kinase (FKBP-Rapamycin-assoziiertes Protein-Kinase) inhibieren und den Zellzyklus vom Übergang der G₁-Phase in die S₀-Phase stoppen.

Im Gegensatz zu den Calcineurinhemmer greifen somit die Zellteilungshemmer an einer anderen Stelle in den Abwehrmechanismus ein.

c. Kortison

Der Wirkstoff „Kortison“ wirkt unspezifisch auf das gesamte Abwehrsystem des Körpers, indem er sowohl aktivierte Lymphozyten, als auch Fresszellen blockiert und zusätzlich zu den Calcineurin- und Zellteilungshemmern verabreicht wird. Die Kortisonapplikation erfolgt in sehr hohen Dosen direkt nach einer Transplantation, um sie im weiteren Verlauf sukzessiv zu reduzieren. Wie bereits oben erwähnt, werden hohe Kortisondosen auch in der Abstoßungstherapie angewendet.

1.6. Zielsetzung

Die kardiovaskuläre Mortalität unterscheidet sich zwischen Dialyse- und Transplantationspatienten. Auch nach einer Transplantation ist die kardiovaskulär-bedingte Mortalitätsrate nicht mit der Normalbevölkerung vergleichbar [109] [125]. Eine Ursache hierfür ist neben den traditionellen Risikofaktoren, in der begleitenden Immunsuppression zu sehen. Die Nebenwirkungen der Immunsuppression, v.a. der Calcineurin-Inhibitoren (Steroide, CyA, TAC), stellen kardiovaskuläre Risikofaktoren dar, z.B. erhöhter RR und Volumen, Einfluß auf das Endothel, Fette, *Diabetes mellitus*. Daher ist es u.U. sinnvoll, die Patienten im Langzeitverlauf einer Calcineurin-Inhibitor-freien oder niederdosierten Therapie zuzuführen. Wir haben Hämodialyse-Patienten mit Patienten verglichen, die mehr als 1 Jahr nierentransplantiert waren. Bei den Patientengruppen sollten mit der *SphygmoCor* Meßmethode die kardiovaskulären Risikoparameter abgeleitet werden.

Weiterhin sollte geprüft werden, inwieweit *SphygmoCor* die Kriterien einer nicht invasiven und jederzeit reproduzierbaren Untersuchungsmethode zur klinischen Beurteilung von kardiovaskulären Risiken bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen und letztendlich terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) erfüllt.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Es erfolgte im Rahmen der Studie die initiale Datenerfassung von 40 Patienten, die sich aus 24 Männern und 16 Frauen zusammensetzte und die in stationärer oder/und in ambulanter Behandlung im Universitätsklinikum Münster (UKM) standen.

Aus dem Gesamtdatengut wurden schließlich diejenigen Fälle ausgewählt, bei denen im Rahmen ihrer Behandlung alle aussagekräftigen Parameter ausgewertet werden konnten, um diese in eine adäquate Korrelationsanalyse einzubinden. Diese Voraussetzungen waren letztendlich für insgesamt 31 Patienten (17 Männer und 14 Frauen) gegeben, bei denen mit einer nicht-invasiven Blutdruckmessung (SphygmoCor-Methode) die Elastizität des arteriellen Gefäßbaumes analysiert werden konnte. Zur Beurteilung der Gefäßveränderungen wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt, um eine feststellbare signifikante Differenz der ermittelten Messdaten zu erfassen.

Der ersten Gruppe wurden 16 Probanden (NTX-Patienten) zugeordnet, die nach vorbestehender Dialysebehandlung einer Nierentransplantation unterzogen wurden, während in der zweiten Gruppe 15 chronische hämodialysepflichtige Personen (Dialysepatienten) erfasst werden konnten. Die Dialysepatienten wurden im dialysefreien Intervall untersucht.

Aus den Akten der Patienten wurden die nachstehend aufgeführten demografischen Daten in die Auswertung aufgenommen:

Geschlecht, Geburtsdatum, Alter, Größe, Gewicht, Grunderkrankungen und spezifische Vorerkrankungen. Aus den Größen- und Gewichtsangaben wurde der Body Mass Index (BMI) mit der Formel: $BMI = \text{Gewicht (kg)} / \text{Größe (m)}^2$ berechnet.

Berücksichtigung fanden neben den klinisch relevanten Laborwerten wie Cholesterin, Triglyzeride, Lipoprotein niedriger (LDL) und hoher Dichte (HDL), Cholesterin/HDL-Cholesterin Quotient, Glukose, HbA1c, Parathormon, Calcium

und Phosphat, gleichsam die Medikation mit Antihypertensiva, sowie die immunsuppressive Therapie mit Mycophenolatmofetil (MMF), Cyclosporin A, Tacrolimus und Steroiden. Viele Patienten hatten eine Umstellung auf eine Calcineurininhibitor (CNI)-freie oder niederdosierte CNI-Therapie mit MMF erhalten.

Bei beiden zu vergleichenden Studienkollektiven erfolgte eine standardisierte Untersuchung der arteriellen Gefäßelastizität, in Form einer Pulswellenanalyse (PWA) mit Hilfe einer nicht-invasiven tonometrischen Aufzeichnung der Pulskurve (Sphygmographie). Sowohl in der Gruppe der 16 NTX-Patienten, als auch in der Fraktion der 15 Dialysepatienten wurden für eine vergleichende Auswertung mehrere Daten der radialen und karotiden PWA, sowie Meßwerte der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) erfasst und statistisch berechnet.

2.2. Methodik

Die Pulswellenanalyse (PWA) respektive alle Messungen erfolgten nicht-invasiv mit dem „SphygmoCor-System“. Das Meßgerät mit dem das aortale Blutdruckprofil, die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) und die arterielle Steifheit, sowie der Augmentationsindex (AI) gemessen wurden, liefert Informationen über das kardiovaskuläre Risiko dieser Patienten und ist gleichsam Surrogatparameter für die Myokardischämie.

Das SphygmoCor-System Px zur Pulswellenanalyse (PWA) ermittelt zentrale Blutdruckwerte und kardiale Schlüsselparameter zur Beurteilung und zum Management von kardiovaskulären Risiken und Krankheiten. Das SphygmoCor Px leitet aus einer peripheren Druckkurve, die nicht-invasiv an der *Arteria radialis* aufgezeichnet wird, die kalibrierte Blutdruckkurve der *Aorta ascendens* ab. Durch die Analyse der aortalen Druckkurve kann das SphygmoCor-System die arterielle Steifheit bestimmen, sowie das Ausmaß der systolischen Nachlast, den zentralen systolischen Druck und die Pulsdrucke, die zusammen mit

anderen Parametern wichtig bei der Beurteilung der myokardialen Perfusion und der Ventrikelfunktion sind.

Das SphygmoCor Px-System verwendet einen hochauflösenden Druckmeßfühler, um nicht-invasiv an der *Arteria radialis* eine Druckkurve aufzuzeichnen. Dazu wird die *Arteria radialis* teilweise gegen den darunter liegenden Handgelenksknochen gedrückt (Applanationstonometrie). Auf die periphere Druckkurve wird eine validierte generalisierte Übertragungsfunktion angewendet, um daraus die Druckkurve in der *Aorta ascendens* abzuleiten. Aus dieser aortalen Druckkurve werden wichtige Parameter für die Beurteilung des kardiovaskulären Risikos und der Herzfunktion berechnet. Aus der aortalen Pulskurve können weiterhin sowohl zentraler Blutdruck, als auch Augmentation und Augmentations-Index (AI) bestimmt werden.

Der Patient sollte hierzu bequem in einem ruhigen und gut temperierten Raum ($22 \pm 1^\circ\text{C}$) neben einem Tisch sitzen, wobei der zu untersuchende Arm auf dem Tisch liegt und die Handfläche nach oben gerichtet sein sollte. Vor der Messung des Blutdruckes sollte sich der Patient 5 Minuten ausruhen. Zwischen der Messung des Blutdruckes und der Durchführung der tonometrischen Messung sollten mindestens 2 Minuten vergehen.

Hinweise zur Platzierung des etwa bleistiftähnlichen Tonometers: Der stärkste Pulsschlag der Radialarterie wird am Handgelenk des Patienten ertastet und das Tonometer an dieser Stelle auf der Haut platziert. Die besten Ergebnisse werden hierbei erzielt, wenn das Handgelenk leicht nach hinten in Dorsalflexion gebeugt wird. Das Handgelenk kann mit der Hand gestützt oder ein schmales Kissen bzw. ein zusammengerolltes Handtuch als Stütze unter das Handgelenk des Patienten gelegt werden. Der Sensor wird dann behutsam in die Haut gedrückt, bis eine Druckkurve auf dem Monitor des Gerätes erscheint. Diese einfache Untersuchung, die von einem Arzt, oder einer erfahrenen MTA vorgenommen wird, beansprucht lediglich wenige Minuten.

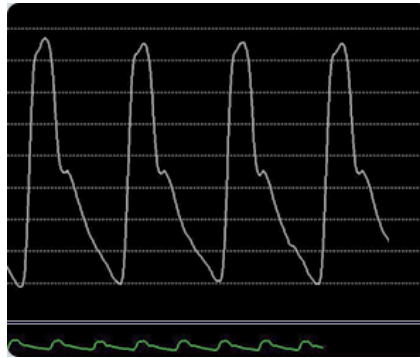
Bei der Messung an der *Arteria carotis communis* liegt der Patient auf einer Untersuchungsliege oder einem Bett und hält den Kopf leicht nach hinten und

zur Seite (rechts oder links) geneigt. Der Untersucher ertastet die Stelle mit dem stärksten Pulsschlag, platziert dann das Tonometer an dieser Stelle auf der Haut, um ebenfalls wie oben beschrieben ein Signal in Form einer karotiden Druckkurve zur Dokumentation abzuleiten.

Die Pulswellengeschwindigkeit ist bekanntermaßen ein anerkanntes Verfahren zur Messung der Steifheit von großen Arterien. Die Pulswellenlaufzeit beschreibt die Geschwindigkeit, mit der sich eine Druckkurve zwischen zwei Punkten im arteriellen Gefäßsystem bewegt, und wird direkt durch die Elastizität dieses Arterienabschnittes beeinflusst. Üblicherweise wird diese Pulswellenlaufzeit zwischen der *Carotis* und der *Arteria femoralis* bestimmt, um die Steifheit der *Aorta* zu ermitteln. Mit dem SphygmoCor Vx Pulswellenlaufzeit-System (PWV) kann die Pulswellengeschwindigkeit zwischen zwei beliebigen oberflächlich-exponierten arteriellen Messpunkten evaluiert werden. So können beispielshalber Messungen zwischen der *Arteria carotis* und der *Arteria radialis* durchgeführt werden, um eine Aussage über die Steifheit der großen Blutgefäße in den oberen Extremitäten machen zu können.

Das SphygmoCor Vx-System benutzt das Applanationstonometrie-Verfahren in Verbindung mit einem 3-Kanal-EKG, um an zwei arteriellen Messpunkten sequentiell Messungen durchzuführen. Der Zeitpunkt des Beginns einer Systole in den Druckkurven wird hierbei mit dem Zeitpunkt der entsprechenden R-Wellen in den EKG-Aufzeichnungen Computer gestützt verglichen, um analog die Zeitverzögerung mit Hilfe einer Software auszuwerten. Die Pulswellengeschwindigkeit wird definitionsgemäß berechnet als das Verhältnis zwischen der zurückgelegten Distanz (in mm von *distal* minus *proximal*) und der Zeitverzögerung zwischen den Pulswellen und wird schließlich in Meter pro Sekunde (m/s) ausgedrückt.

Zum besseren Verständnis zeigen die Abbildungen 1-3 die Funktionsweise und die wichtigsten Funktionsparameter wie Augmetationsindex (AiX) und Korrelation zwischen AiX und koronare Erkrankungswahrscheinlichkeit.



Abbildungen 1a-d: Nicht-invasive Blutdruckmeßmethode durch Pulswellenmessung mit dem SphygmoCor-Gerät. Dargestellt sind das Gerät mit Monitor (a), Blutdruckmessung an der *Arteria brachialis* (b), Blutdruckmessung an der *Arteria radialis* (c) und Darstellung der Pulswellen (d).

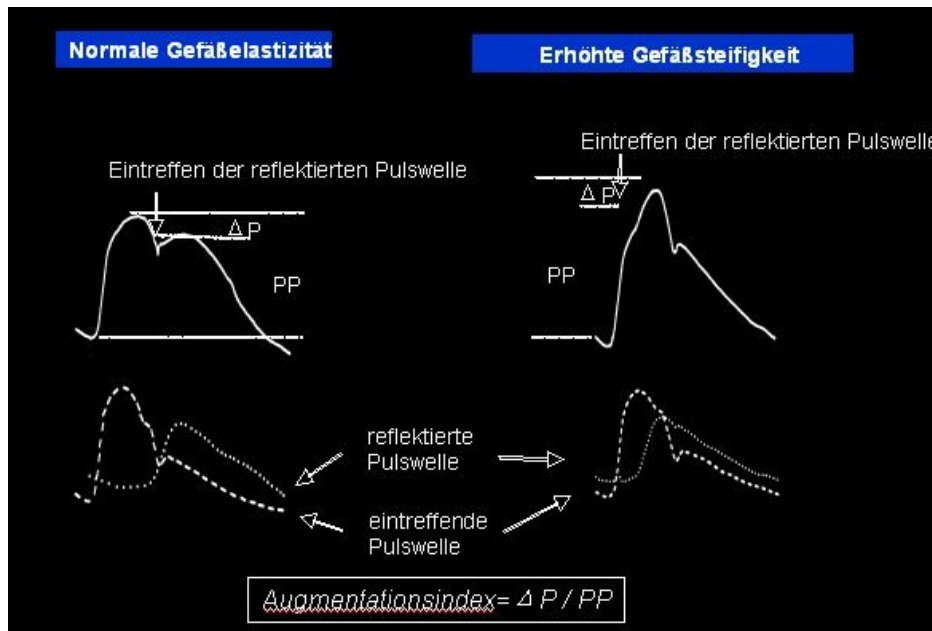


Abbildung 2: Pulskontur der Aorta (Hauptkörperschlagader) bei einer Person mit normaler Gefäßelastizität und bei einem Patienten mit erhöhter Gefäßsteifigkeit. Je höher der Augmentationsindex, desto steifer die Gefäße.

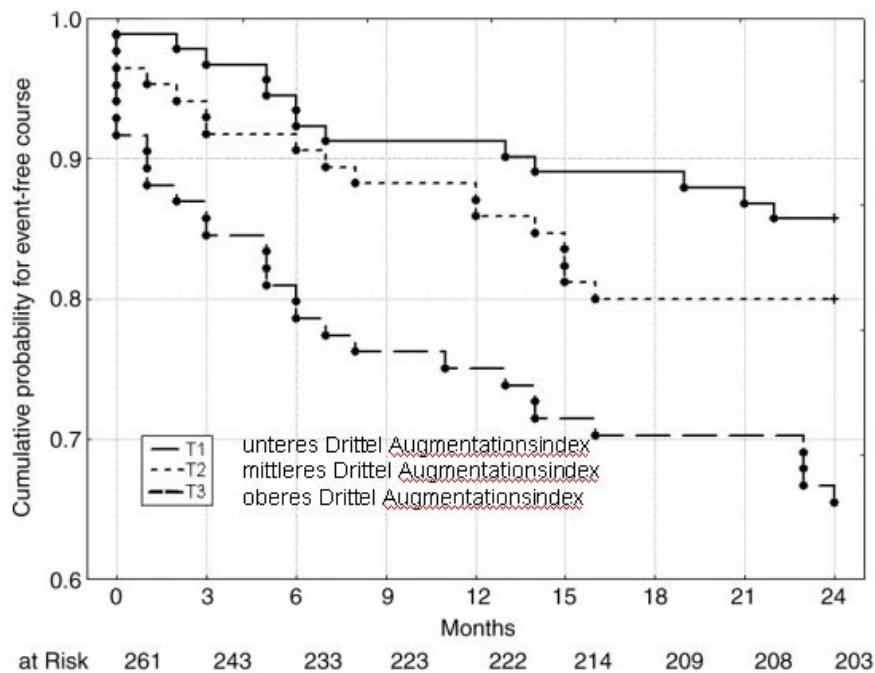


Abbildung 3: Korrelation zwischen Augmentationsindex und der Wahrscheinlichkeit koronarbedingter Komplikationen. Je höher der Augmentationsindex, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die eine Angioplastie erhalten haben.

Der mittlere arterielle Druck (MAD, MP) errechnet sich aus dem systolischen Druck SP + 1/3 aus der Differenz zwischen Systolischem und diastolischem Druck: $MAD (MP) = SP + 1/3(SP - DP)$

Der Pulsdruck (PP) ist definiert als die Blutdruckamplitude (systolischer – diastolischer Blutdruck): $PP = SP - DP$

Der Augmentationindex ist das Verhältnis des späten Anteils des systolischen Drucks (SP), der durch die reflektierte Druckwelle moduliert wird (AG), zum Pulsdruck (PP) und damit ein Maß für die systemische arterielle Steifheit (Augmentation/Pulsdruck) in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (korrigiert mit einer durchschnittlichen Herzfrequenz von 75):

$$AiX1 = AG/PP \%$$

$$AiX2 = AG/PP@HF75 \%$$

2.3. Statistik

Zur Berechnung der im Ergebnisteil dargestellten Kurvenverläufe und Säulendiagramme wurde der ungepaarte t-Test bzw. ein zweiseitiges ANOVA Testverfahren verwendet. Das Signifikanzniveau (p-Wert) wurde auf $p < 0,05$ festgesetzt. Die Säulendiagramme mit zwei Werten bestehend aus Mittelwert und SEM (*Standard Error of the Mean*) und n (Anzahl der Probanden) wurden mittels eines ungepaarten t-Test mit Welch-Korrektur berechnet. Dabei kam als Software *Graph Pad Prism 3.0 und Graph Pad 3.05* (San Diego, CA, USA) zum Einsatz.

3. Ergebnisse

3.1. Anamnese-Daten

In die Untersuchung zur nicht-invasiven Blutdruckmessung wurden 16 Patienten, die eine Nierentransplantation (NTX) erhalten hatten und 15 dialysepflichtige Patienten aufgenommen. Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, waren die allgemeinen Parameter, wie Geschlechtsverteilung, Alter, Größe, Gewicht und Body Mass Index (BMI), nicht signifikant unterschiedlich. In die Untersuchung wurden für beide zu vergleichenden Gruppen Grunderkrankungen (siehe Tab. 2), spezifische Vorerkrankungen und Operationen (siehe Tab. 3, Abb. 5 und 6), sowie klinische Chemie (siehe Tab. 4) aufgenommen. Medikamentenverabreichung (Antihypertensiva und Immunsuppressiva) wurden ebenso erfasst (siehe Tab. 5 und 6).

3.1.1. Allgemeine Parameter

Von den 16 NTX-Patienten waren jeweils 8 männlichen und weiblichen Geschlechtes, das Durchschnittsalter betrug 56 Jahre ($55,81 \pm 4,04$ Jahre), die Durchschnittsgröße lag bei 169 cm ($169,31 \pm 2,31$ cm), das Durchschnittsgewicht zeigte 74 kg ($74,25 \pm 2,32$ kg) und der BMI betrug 26 kg/m^2 ($25,93 \pm 0,69 \text{ kg/m}^2$).

Von den 15 untersuchten Dialysepatienten waren 9 männlich und 6 weiblich. Das mittlere Alter errechnete sich hier mit 44 Jahren ($44,40 \pm 4,13$ Jahre, $p < 0,06$), die Größe mit 170 cm ($170,00 \pm 2,44$ cm, $p < 0,43$), das Körpergewicht mit 68 kg ($67,67 \pm 2,48$ kg) und der BMI mit 23 kg/m^2 ($23,39 \pm 0,64 \text{ kg/m}^2$, $p < 0,06$).

Sowohl in Tabelle 1, als auch in Abbildung 4 erkennt man, daß die einzelnen Parameter zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede aufweisen.

	Nierentransplantationspatienten (16)	Dialysepatienten (15)
Geschlecht	m (8) / w (8)	m (9) / w (6)
Alter	55,81 ± 4,04	44,40 ± 4,13
Größe	169,31 ± 2,31	170,00 ± 2,44
Gewicht	74,25 ± 2,32	67,67 ± 2,48
BMI	25,93 ± 0,69	23,39 ± 0,64

Tabelle 1: Allgemeine Parameter

Vergleich von Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und *Body Mass Index* (BMI) bei Nierentransplantations- und bei Dialysepatienten. Alle Daten sind als Mittelwerte \pm SEM dargestellt. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der untersuchten Patienten wieder. Die Unterschiede in Alter ($p < 0,06$), Größe ($p < 0,43$) und Gewicht ($p < 0,06$) waren nicht signifikant unterschiedlich. Der Signifikanzrahmen wurde vor der Auswertung mit $p < 0,05$ festgelegt.

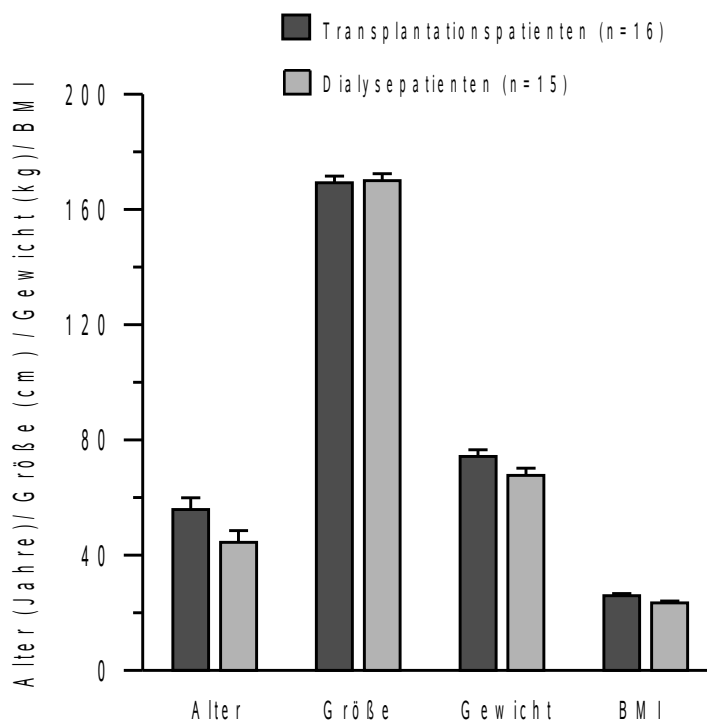


Abbildung 4: Anamnesedaten

Vergleich von Alter, Größe, Gewicht und *Body Mass Index* (BMI) bei NTX- und bei Dialysepatienten. Signifikante Unterschiede in den Gruppen ergaben sich nicht. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der untersuchten Patienten wieder.

3.1.2. Grunderkrankungen

In der vorliegenden vergleichenden Studienpopulation fanden sich in der Gruppenzusammensetzung für unsere NTX-Patienten folgende in Tabelle 2 aufgelistete, bekannt gewordene Grunderkrankungen:

Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unterschiedlicher Genese, chronische und sklerosierende Glomerulonephritiden (GN), Fälle mit polyzystischer Nierenerkrankung, Schrumpfnieren beidseits unklarer Ätiologie, eine segmentale Glomerulonephrose bei Zustand nach Wilms-Tumor, eine IgA-Nephritis, sowie ein Transplantiertes mit Alport-Syndrom – eine nicht seltene, progressive, familiäre Nephropathie mit Innenohrschwerhörigkeit und Augenerscheinungen (Katarakt, Myopie durch Lenti- und Keratokonus), die sich bereits zwischen dem 4. u. 8. Lebensjahr manifestiert.

Währenddessen setzten sich die Grunderkrankungen der 15 Dialysepatienten in Ergänzung zu einer diagnostizierten terminalen Niereninsuffizienz aus jeweils einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz bei neurogener Blasenentleerungsstörung mit Hydronephrose, weiterhin auf dem Boden einer sklerosierenden GN, sowie bei einer membranösen GN mit interstitieller Fibrose zusammen. Zusätzlich wurden Fälle mit diabetogener Nephropathie, beidseitigen Schrumpfnieren und einer mikroskopischen Polyangitis dokumentiert, was ebenfalls aus Tabelle 2 hervorgeht.

Grunderkrankungen bei NTX-Patienten
Terminale Niereninsuffizienz bei chronischer Glomerulonephritis (GN)
Terminale Niereninsuffizienz bei mesangioproliferativer Glomerulonephritis
IgA-Nephritis
Fokal segmental sklerosierende GN
Familiäre Zystennieren, Polycystische Nierendegeneration
Alport-Syndrom
Terminale Niereninsuffizienz bei Schrumpfnieren beidseitig, unklare Genese
Terminale Niereninsuffizienz bei diabetischer Nephropatie
Z. n. Wilms-Tumor links (1. Lj.), Citrullinämie
V. a. chronische interstitielle Nephritis
Dialysepfl. Niereninsuffizienz nach Nephrektomie li und Ureterfistelung re bei Z.n. Uro-TBC
Grunderkrankungen bei Dialysepatienten
Neurogene Blasenentleerungsstörung mit Hydronephrose
Membranöse GN Typ III-IV
Fokal-segmentale sklerosierende GN
Unklare Genese
Familiäre Zystennieren
Diabetische Nephropathie
Schrumpfnieren unklarer Genese
Mikroskopische Polyangiitis

Tabelle 2: Auflistung bekannter Grunderkrankungen der Nierentransplantations- und Dialysepatienten.

Die tabellarisch erfassten chronischen Nierenerkrankungen und Ursachen des chronischen Nierenversagens der untersuchten Personen in der NTX- und in der Dialysegruppe ließen somit im Wesentlichen vergleichbare Grunderkrankungen erkennen.

3.1.3. Weitere Vorerkrankungen

Im Vergleich zu den 16 in der Studie erfassten NTX-Patienten fanden sich in der Dialysegruppe lediglich drei auffallende Vorerkrankungen (siehe Abb. 6), nämlich mit 60% ein *Diabetes mellitus*, gefolgt von Patienten mit einer Hyperlipidämie (22%) und schließlich 11% mit einer Mitralinsuffizienz (siehe Tab. 3).

	NTX-Patienten (16)	Dialysepatienten n (9)(15*)
Aortenklappenstenose	6%	0%
Aortenklappenersatz	6%	0%
Arteria carotis - Stenose	6%	0%
Mitralinsuffizienz	13%	11%
Koronare Herzkrankheit	13%	0%
Koronare Herzkrankheit - Bypass	6%	0%
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	6%	0%
Periphere arterielle Verschlusskrankheit - Bypass	6%	0%
Hyperlipidämie	69%	22%
Diabetes mellitus	50%	60%*

Tabelle 3: Weitere Vorerkrankungen

Vergleich der vorliegenden Vorerkrankungen bei Nierentransplantationspatienten (NTX) und Dialysepatienten. Das Vorkommen einer Erkrankung ist in Prozent ausgedrückt. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der untersuchten Patienten wieder.

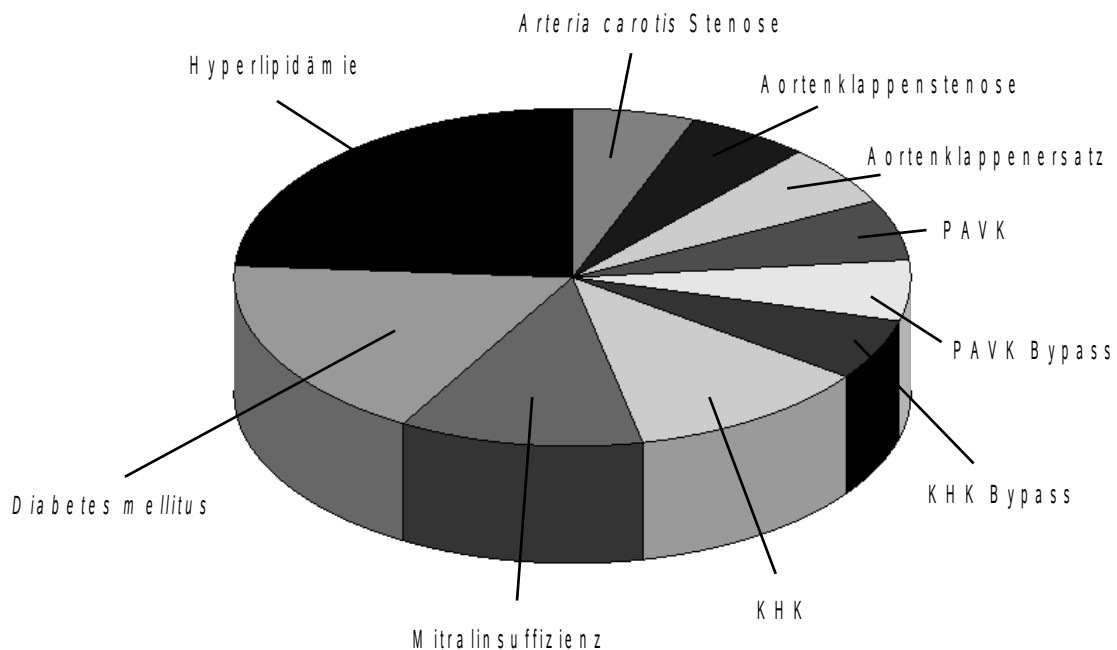


Abbildung 5: Vorerkrankungen NTX

Prozentuale Aufteilung der Vorerkrankungen bei Nierentransplantationspatienten (NTX). PAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; KHK = koronare Herzkrankheit.

Auch bei den NTX-Patienten stellten Stoffwechselstörungen wie Hyperlipidämien und Diabetes mellitus prozentual führende spez. Vorerkrankungen dar, gefolgt von kardialen Erkrankungen, die ebenfalls in Tabelle 3 prozentual aufgelistet werden. Wie in Abbildung 5 graphisch dargestellt, imponieren hierbei Mitralinsuffizienz und Koronare Herzkrankheit (KHK) in gleichem Ausmaß. Mit einem geringeren prozentualen Anteil von je 6% konnten Fälle mit Carotisstenose, Aortenklappenstenose und peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten in die Dokumentation einfließen. Bei ebenfalls 6% der Nierentransplantierten waren Operationsfolgen mit Aortenklappenersatz, KHK-Bypass, sowie Bypass-OP bei peripher arteriellen Verschlusskrankheiten bekannt (siehe Tab. 3 und Abb. 5).

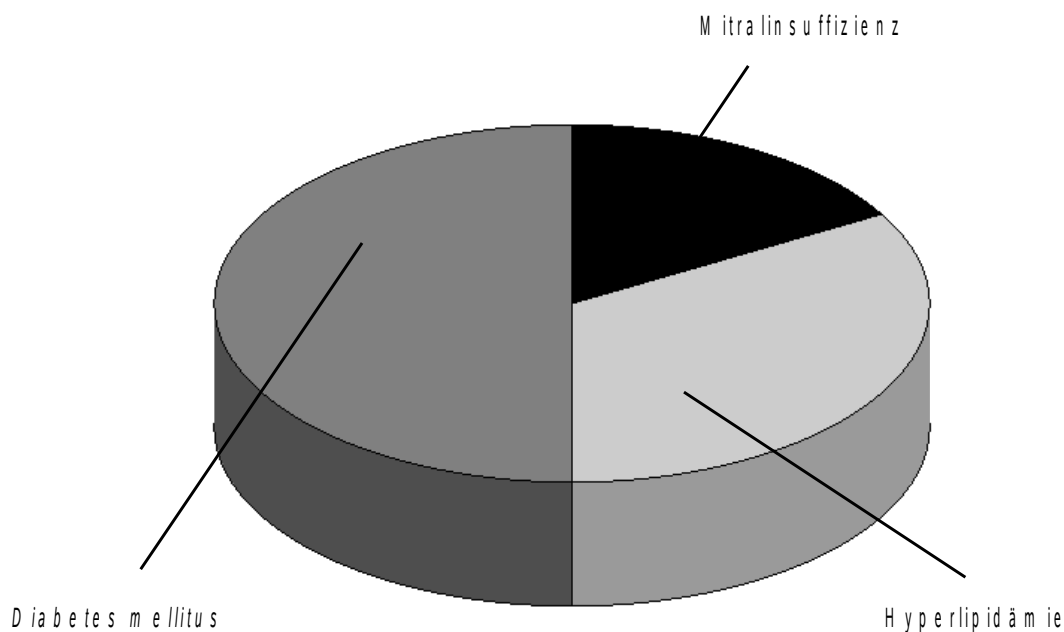


Abbildung 6: Dokumentierte Begleiterkrankungen bei Dialysepatienten
 Prozentuale Aufteilung der dokumentierten Begleiterkrankungen bei Dialysepatienten.

3.1.4. Klinische Chemie

Für die beiden zu untersuchenden Gruppen wurden die in Tabelle 4 aufgelisteten klinisch relevanten Laborparameter bestimmt. Es erfolgte ein Vergleich von Cholesterin, Triglyzeriden, Lipoprotein niedriger Dichte (LDL),

Lipoprotein hoher Dichte (HDL), der Quotienten aus Cholesterin/HDL-Cholesterin, Glukose, HbA1c, Parathormon, Kalzium und Phosphat bei insgesamt (bis auf eine Ausnahme beim LDL-Wert) 11 NTX- und bei einer unterschiedlichen Anzahl von Dialysepatienten. Signifikante Unterschiede in den Gruppen ergaben sich beim Gesamtcholesterin mit einem Mittelwert von $229,27 \pm 17,50$ bei den NTX-Patienten vs. $168,87 \pm 7,67$ in der Dialysegruppe. Beim LDL betrug die Differenz $11,80 \pm 7,91$ vs. $84,82 \pm 6,95$, beim HDL $63,55 \pm 4,34$ vs. $51,73 \pm 3,09$ und beim Phosphatwert zeigte sich ein Unterschied von $3,25 \pm 0,14$ (NTX) vs. $5,45 \pm 0,48$ (Dialyse). Ein Signifikanzvergleich wegen zu geringer Datenzahlen fiel bei der Glukosebestimmung und beim HbA1c-Wert aus.

	NTX-Patienten	Dialysepatienten
Cholesterin*	229,27 \pm 17,50 (11)	168,87 \pm 7,67 (15)
Triglyzeride	255,82 \pm 70,31 (11)	161,60 \pm 20,01 (15)
Lipoprotein niedriger Dichte*	111,80 \pm 7,91 (10)	84,82 \pm 6,95 (15)
Lipoprotein hoher Dichte*	63,55 \pm 4,34 (11)	51,73 \pm 3,09 (15)
Cholesterin/HDL-Cholesterin	3,80 \pm 0,45 (11)	3,38 \pm 0,26 (13)
Glukose	117,55 \pm 22,39 (11)	140,00 \pm 49,00 (2)
HbA1c	6,46 \pm 0,48 (11)	
Parathormon	85,81 \pm 14,09 (11)	79,56 \pm 7,68 (12)
Calcium	2,42 \pm 0,07 (11)	2,38 \pm 0,68 (14)
Phosphat*	3,25 \pm 0,14 (11)	5,45 \pm 0,48 (14)

Tabelle 4: Klinische Chemie

Vergleich von Cholesterin, Triglyzeriden, Lipoprotein niedriger Dichte (LDL), Lipoprotein hoher Dichte (HDL), Cholesterin/HDL-Cholesterin, Glukose, HbA1c, Parathormon, Kalzium und Phosphat bei NTX- und bei Dialysepatienten. Signifikante Unterschiede in den Gruppen ergaben sich bei Cholesterin, LDL, HDL und Phosphatwerten. Ein Signifikanzvergleich fiel bei Glukose und HbA1c wegen zu geringer Datenanzahl aus. Alle Daten sind als Mittelwert \pm SEM wiedergegeben. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der untersuchten Patienten wieder. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt und die Signifikanz durch ein * gekennzeichnet.

Die untersuchten Dialysepatienten waren durchschnittlich für $4,7 \pm 0,3$ Jahre an der Dialyse ($n=12$). Die nierentransplantierten Patienten waren durchschnittlich $3,9 \pm 0,6$ Jahre an der Dialyse, bevor sie transplantiert werden konnten. Im Mittel waren diese Patienten bereits seit $10,5 \pm 1,3$ Jahren ($n=15$) transplantiert.

3.1.5. Antihypertensiva

Ein Vergleich der verschiedenen Antihypertensivaverordnungen bei NTX- und bei Dialysepatienten geht aus Tabelle 5 hervor, wobei die durchschnittliche Medikation mit $2,13 \pm 0,30$ bei den 16 untersuchten Transplantierten keinen signifikanten Unterschied zu den 14 dialysierten Studienteilnehmern mit $2,20 \pm 0,33$ erkennen ließ.

	NTX-Patienten (16)	Dialysepatienten (14)
Durchschnittliche Antihypertensivagabe	$2,13 \pm 0,30$	$2,20 \pm 0,33$
β-Blocker	$0,70 \pm 0,15$	$0,79 \pm 0,11$
Calciumantagonisten	$0,30 \pm 0,15$	$0,43 \pm 0,14$
ACE-Hemmer	$0,60 \pm 0,16$	$0,71 \pm 0,13$
Angiotensin-II-Antagonisten	$0,10 \pm 0,10$	$0,07 \pm 0,07$
Lasix	$0,44 \pm 0,18$	$0,14 \pm 0,10$
Moxonidin	$0,10 \pm 0,10$	0

Tabelle 5: Antihypertensivagabe

Vergleich verschiedener Antihypertensivagabe bei NTX- und bei Dialysepatienten. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der untersuchten Patienten wieder.

Wie tabellarisch dargestellt, handelt es sich bei den antihypertensiven Präparaten, die beiden zu untersuchenden Gruppen verabreicht wurden, um β-Blocker ($0,70 \pm 0,15$ vs. $0,79 \pm 0,11$), Calciumantagonisten ($0,30 \pm 0,15$ vs. $0,43 \pm 0,14$), ACE-Hemmer ($0,60 \pm 0,16$ vs. $0,71 \pm 0,13$), Angiotensin-II-Antagonisten ($0,10 \pm 0,10$ vs. $0,07 \pm 0,07$), Lasix als Schleifendiuretikum ($0,44 \pm 0,18$ vs. $0,14 \pm 0,10$) und mit Moxonidin ($0,10 \pm 0,10$ vs. 0) um einen Imidazolinrezeptoragonisten.

3.1.6. Immunsuppressiva

Für die vergleichende Studie konnten 9 NTX-Patienten mit allogener Nierentransplantation erfasst werden, die zur Prophylaxe einer akuten oder chronischen Transplantatabstoßung immunsuppressiv behandelt wurden. Die

Dosis von Cell Cept lag im Mittel bei 1611,11 mg \pm 73,49mg, für Cyclosporin A 86,3 mg \pm 28,5 mg und für das Medikament FK 506 zeigte sich ein Wert von 2,5 mg \pm 0,5 mg (siehe Tabelle 6).

	NTX-Patienten mit CNI	NTX-Patienten ohne CNI
Cell Cept/mg	1625 \pm 125	1600 \pm 100
Cyclosporin A/mg	86,3 \pm 28,5	0 \pm 0
FK 506/mg	2,5 \pm 0,5	0 \pm 0

Tabelle 6: Immunsuppressiva

Angaben zur verabreichten Immunsuppressivkonzentration (Cell Cept, Cyclosporin A und FK 506) bei NTX-Patienten. Die Daten sind als Mittelwerte \pm SEM dargestellt.

3.2. SphygmoCor-Daten

Mit der nichtinvasiven, tonometrischen Aufzeichnung der Pulskurve (Sphygmographie) in den beiden zu vergleichenden Untersuchungsgruppen der NTX- und der reinen Dialysepatienten, wurden für die Auswertung verschiedene Daten der radialen Pulswellenanalyse (PWA radial) und der karotiden Pulswellenanalyse (PWA karotid) dokumentiert. Weiterhin erfasst wurde ein Datenvergleich der ermittelten Pulswellengeschwindigkeit (PWV).

3.2.1. PWA radial

Die SphygmoCor Daten zur vergleichenden Analyse der radialen Pulswelle von insgesamt 11 NTX-Patienten und 15 Dialysepatienten wurden evaluiert aus dem systolischen Blutdruck (SP), dem diastolischen Blutdruck (DP), dem mittleren Blutdruck (MP), dem peripheren systolischen Blutdruck (P_SP), dem peripheren diastolischen Blutdruck (P_DP), dem peripheren mittleren Blutdruck

(P_MEANP), dem peripheren Augmentationsindex (P_AI), dem zentralen gestiegenen Druck (P_AP), dem zentralen Buckberg Sub-Endocardial Viability Quotient (C_SVI), der zentralen Pulshöhe (C_PH), dem zentralen systolischen Blutdruck C_SP), dem zentralen diastolischen Blutdruck (C_DP), dem zentralen mittleren Blutdruck (C_MEANP) und dem zentralen Augmentationsindex (C_AI).

	NTX-Patienten (11)	Dialysepatienten (15)
Systolischer Blutdruck	149,65 ± k.A.	150,00 ± 5,29
Diastolischer Blutdruck	76,27 ± 1,83	78,67 ± 3,63
Mittlerer Blutdruck	100,73 ± 2,48	102,53 ± 4,31
Peripherer systolischer Blutdruck	151,00 ± 9,66	146,60 ± 7,15
Peripherer diastolischer Blutdruck	76,36 ± 1,83	77,36 ± 3,63
Peripherer mittlerer Blutdruck	101,24 ± 2,48	100,44 ± 4,31
Peripherer Augmentations-Index	73,18 ± 3,46	81,93 ± 4,05
Zentraler gestiegener Druck	15,27 ± 3,49	14,93 ± 2,15
Zentraler <i>Buckberg Sub-Endocardial Viability Quotient</i>	149,73 ± 7,01	146,80 ± 6,71
Zentrale Pulshöhe	57,73 ± 9,23	52,40 ± 5,08
Zentraler systolischer Blutdruck	135,09 ± 8,14	132,67 ± 6,49
Zentraler diastolischer Blutdruck	77,27 ± 1,96	80,27 ± 3,65
Zentraler mittlerer Blutdruck	96,54 ± 2,48	97,74 ± 4,31
Zentraler Augmentations-Index	133,27 ± 6,72	138,87 ± 4,57

Tabelle 7: SphygmoCor-Daten PWA radial

Vergleich von systolischem Blutdruck (SP), diastolischem Blutdruck (DP), mittlerem Blutdruck (MP), peripherem systolischem Blutdruck (P_SP), peripherem diastolischem Blutdruck (P_DP), peripherem mittlerem Blutdruck (P_MEANP), peripherem Augmentations-Index (P_AI), zentralem gestiegenem Druck (C_AP), zentralem *Buckberg Sub-Endocardial Viability Quotient* (C_SVI), zentraler Pulshöhe (C_PH), zentralem systolischem Blutdruck (C_SP), zentralem diastolischem Blutdruck (C_DP), zentralem mittlerem Blutdruck (C_MEANP) und zentralem Augmentations-Index (C_AI) bei NTX- und bei Dialysepatienten. Alle Daten sind als Mittelwert \pm SEM wiedergegeben. Signifikante Unterschiede in den Gruppen ergaben sich bei keinem der Parameter. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der untersuchten Patienten wieder.

Alle in Tabelle 7 evaluierten Daten wurden als Mittelwert \pm SEM wiedergegeben, wobei in den beiden zu vergleichenden Gruppen keine signifikanten Unterschiede in der Auswertung festgestellt werden konnten.

In Abbildung 7 ist in einem vergleichenden Säulendiagramm zwischen dem systolischen (SP), diastolischen (DP) und dem mittleren Blutdruck (MP) bei NTX- und Dialysepatienten unterschieden worden, wobei sich bei keinem der drei Parameter ein signifikanter Unterschied ergab.

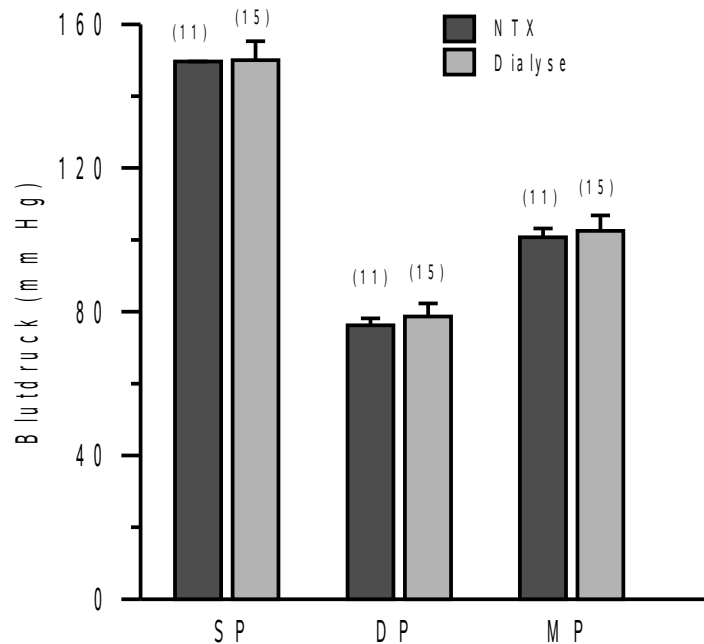


Abbildung 7: Blutdruck PWA radial

Vergleich von systolischem (SP), diastolischem (DP) und mittlerem Blutdruck (MP) bei NTX- und bei Dialysepatienten. Signifikante Unterschiede in den Gruppen ergaben sich bei keinem der Parameter. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der untersuchten Patienten wieder.

Die Abbildungen 8 und 9 zeigen den Vergleich der radialen Pulswellenanalyse bei der NTX-Gruppe mit den Dialysepatienten hinsichtlich peripherem systolischem (P_SP), diastolischem (P_DP) und mittlerem Blutdruck (P_MEANP), sowie zentralem (C_SP), diastolischem (C_DP) und mittlerem Druck (C_MEANP). Die entsprechenden Säulendiagramme lassen in beiden Abbildungen keine signifikante Differenz der jeweiligen 3 Parameter erkennen. Der durchschnittliche P_SP betrug in der NTX-Gruppe $151,00 \pm 9,66$ mmHg, in der Dialysefraktion $146,60 \pm 7,15$ mmHg, während die C_SP-Werte mit $135,09 \pm 8,14$ und $132,67 \pm 6,49$ mmHg bestimmt werden konnten. Bei den Meßergebnissen der Blutdruckwerte für den P_DP mit $76,36 \pm 1,83$ vs. $77,36 \pm 3,63$ mmHg, den P_MEANP mit $101,24 \pm 2,48$ vs. $100,44 \pm 4,31$ mmHg fanden sich diastolischer und mittlerer Druck bei den Dialysepatienten geringgradig erhöht, was beim C_DP ($77,27 \pm 1,96$ vs. $80,27 \pm 3,65$) und beim C_MEANP ($96,54 \pm 2,48$ vs. $97,74 \pm 4,31$) auch graphisch zum Ausdruck kam.

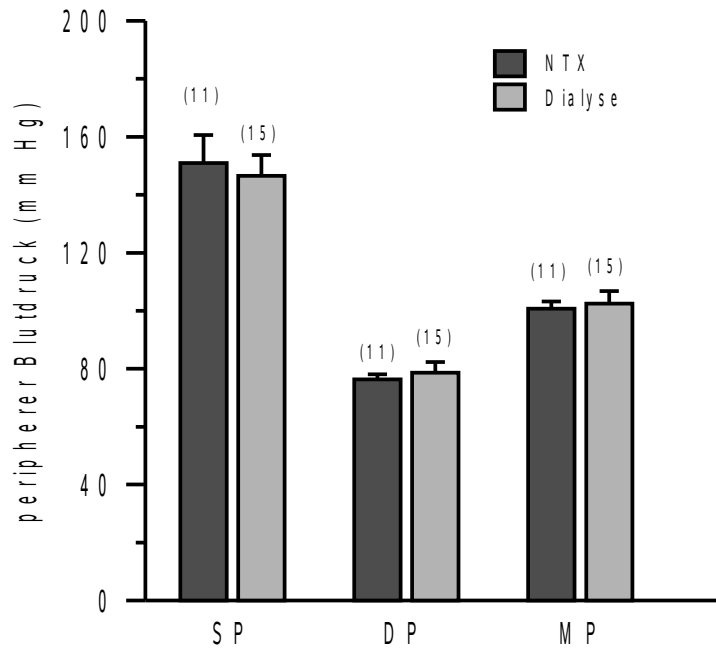


Abbildung 8: peripherer Blutdruck PWA radial

Vergleich von peripherem systolischem (SP), diastolischem (DP) und mittlerem Blutdruck (MP) bei NTX- und bei Dialysepatienten. Signifikante Unterschiede in den Gruppen ergaben sich bei keinem der Parameter. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der untersuchten Patienten wieder.

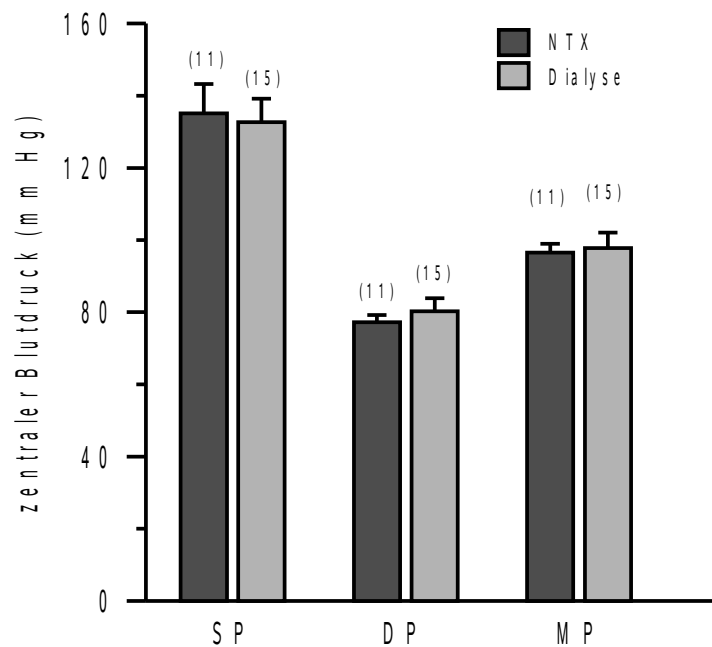


Abbildung 9: Zentraler Blutdruck PWA radial

Vergleich von zentralem systolischem (SP), diastolischem (DP) und mittlerem Blutdruck (MP) bei NTX- und bei Dialysepatienten. C_SP, C_DP und C_MEANP bei NTX- und bei Dialysepatienten. Signifikante Unterschiede in den Gruppen ergaben sich bei keinem der Parameter. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der untersuchten Patienten wieder.

In Abbildung 10 erkennt man den Vergleich der peripheren (P_AI) und zentralen Augmentations-Indices (C_AI) bei NTX- und bei Dialysepatienten. Weder beim P_AI noch beim C_AI konnte innerhalb der beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied festgestellt werden: P_AI (NTX) $73,18 \pm 3,46$ vs. P_AI (Dialyse) $81,93 \pm 4,05$, C_AI (NTX) $133,27 \pm 6,72$ vs. C_AI (Dialyse) $138,87 \pm 4,57$.

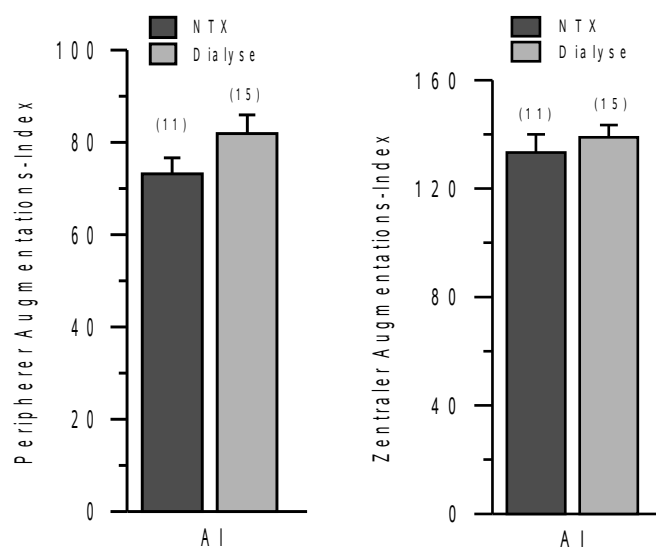


Abbildung 10: Peripherer und zentraler Augmentations-Index PWA radial

Vergleich der peripheren und zentralen Augmentations-Indices bei NTX- und bei Dialysepatienten. Signifikante Unterschiede in den Gruppen ergaben sich bei keinem der Parameter. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der untersuchten Patienten wieder.

Da der Augmentations-Index den Einfluß der reflektierten Pulswelle auf die aortale Blutdruckkonfiguration beschreibt, besteht eine direkte Korrelation zum Gefäßdurchmesser, sowie zur arteriellen Gefäßelastizität. Erwartungsgemäß liegen somit die Messwerte des C_AI höher als die Parameter des P_AI.

Der zentral gestiegene Druck (C_AP) zeigte im Vergleich der beiden zu beurteilenden Kollektive mit $15,27 \pm 3,49$ vs. $14,93 \pm 2,15$ ebenfalls keinen signifikanten Unterschied bei 11 NTX- und 15 Dialysepatienten, wie aus dem Diagramm in Abbildung 11 graphisch hervorgeht.

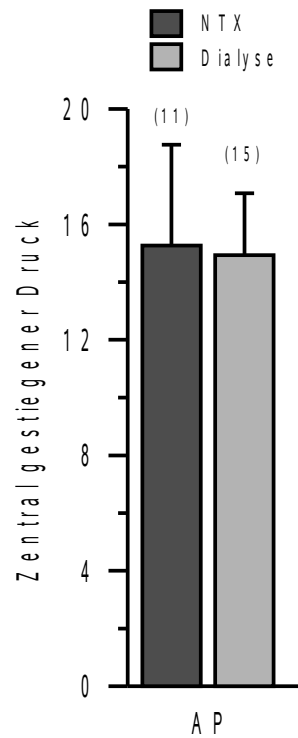


Abbildung 11: Zentraler gestiegener Druck PWA radial

Vergleich des zentral gestiegenen Drucks bei NTX- und bei Dialysepatienten. Signifikante Unterschiede in den Gruppen ergaben sich bei keinem der Parameter. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der untersuchten Patienten wieder.

Abbildung 12 veranschaulicht den Vergleich des zentralen Buckberg *Sub-Endocardial Viability* Quotienten (C_SVI) bei 11 NTX- und 15 Dialysepersonen. Die ermittelten Parameter betragen hierbei $149,73 \pm 7,01$ vs. $146,80 \pm 6,71$, sodaß sich in den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied ausmachen ließ.

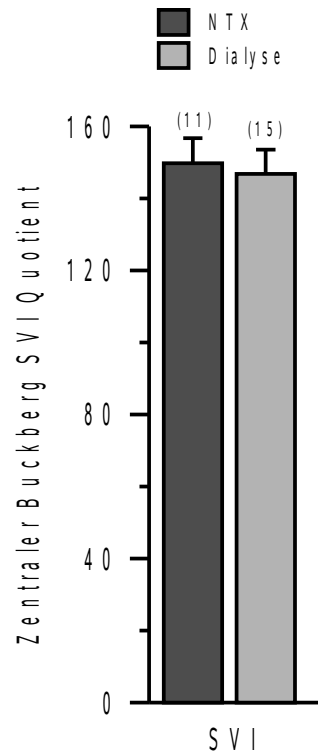


Abbildung 12: Zentraler Buckberg Sub-Endocardial Viability Quotient PWA radial
 Vergleich des zentralen Buckberg SVI Quotienten bei NTX- und bei Dialysepatienten. Signifikante Unterschiede in den Gruppen ergaben sich bei keinem der Parameter. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der untersuchten Patienten wieder.

Beim Vergleich der zentralen Pulshöhe (C_PH) lässt das Diagramm in Abbildung 13 ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen NTX_ und Dialysepatienten erkennen ($57,73 \pm 9,23$ vs. $52,40 \pm 5,08$).

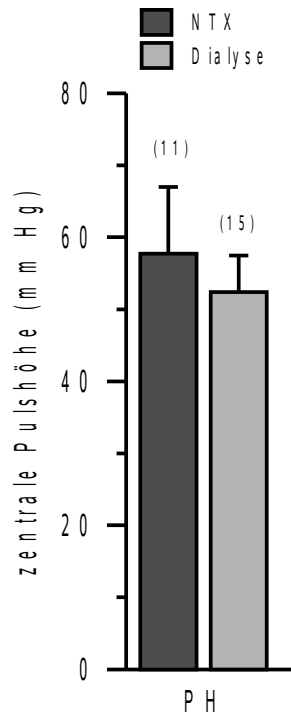


Abbildung 13: Zentrale Pulshöhe PWA radial

Vergleich der zentralen Pulshöhe bei NTX- und bei Dialysepatienten. Signifikante Unterschiede in den Gruppen ergaben sich bei keinem der Parameter. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der untersuchten Patienten wieder.

3.2.2. PWA karotid

Zur vergleichenden Analyse der karotiden Pulswelle mit der SphygmoCor-Methode wurden insgesamt 9 NTX- und 6 Dialysepatienten berücksichtigt, wobei die verschiedenen Blutdruckmessparameter mit denen bei der radialen Pulswellenauswertung identisch sind, was aus Tabelle 8 ersichtlich wird. Alle erhobenen Daten wurden auch hier als Mittelwert \pm SEM wiedergegeben, wobei sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Parametern der beiden Gruppen ergaben.

	NTX-Patienten (9)		Dialysepatienten (6)	
SP	143,88	± 6,56	138,66	± 9,80
DP	73,89	± 3,31	68,67	± 5,64
MP	97,22	± 4,29	92,00	± 7,76
P_SP	134,33	± 9,80	128,00	± 14,07
P_DP	74,11	± 3,23	66,24	± 5,64
P_MEANP	94,51	± 4,29	86,83	± 7,76
P_AI	116,11	± 9,67	134,67	± 8,35
C_AP	17,89	± 4,97	22,17	± 6,08
C_SVI	152,22	± 6,50	154,17	± 7,56
C_PH	56,78	± 9,13	56,33	± 11,30
C_SP	130,68	± 9,42	125,00	± 13,57
C_DP	72,82	± 3,31	65,87	± 5,64
C_MEANP	92,11	± 4,29	85,58	± 7,76
C_AI	142,67	± 10,28	160,67	± 9,04

Tabelle 8: SphygmoCor-Daten PWA karotid

Vergleich verschiedener Blutdruckmessparameter bei NTX- und bei Dialysepatienten. Alle Daten sind als Mittelwert \pm SEM wiedergegeben. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Parametern der beiden Gruppen. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der untersuchten Patienten wieder.

Im Weiteren wurden für die in Tabelle 8 aufgeführten Blutdruckmesswerte vergleichende Säulendiagramme sowohl in der NTX-, als auch in der Dialysegruppe erstellt. Abbildung 14 zeigt die Gegenüberstellung von systolischem (SP), diastolischem (DP) und mittlerem Blutdruck (MP), ohne daß sich signifikante Unterschiede der drei Einflußgrößen in den Gruppen darstellen ließen. Bei dem NTX-Kollektiv betragen die Werte für SP im Mittel $143,88 \pm 6,56$, $DP = 73,89 \pm 3,31$ und $MP = 97,22 \pm 4,29$ mm Hg. In der Dialysefraktion fanden sich die drei Messwerte unwesentlich niedriger, und zwar $SP = 138,66 \pm 9,80$, $DP = 68,67 \pm 5,64$ und $MP = 92,00 \pm 7,76$ mm Hg.

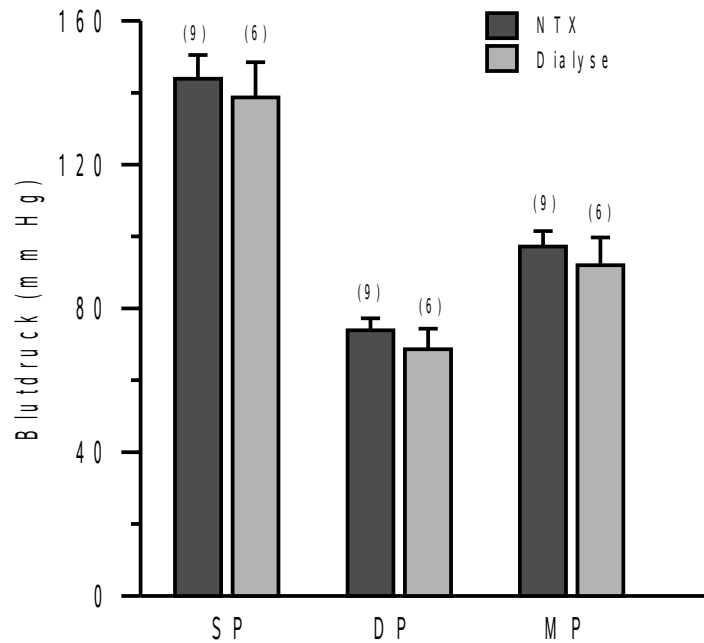


Abbildung 14: Blutdruck PWA karotid

Vergleich von systolischem (SP), diastolischem (DP) und mittlerem Blutdruck (MP) bei NTX- und bei Dialysepatienten. Signifikante Unterschiede in den Gruppen ergaben sich bei keinem der Parameter. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der untersuchten Patienten wieder.

Die Abbildungen 15 und 16 spiegeln den Vergleich zwischen den peripheren und zentralen Blutdruckmeßgrößen in beiden Patientengruppen wieder, wobei sich die entsprechenden graphischen Darstellungen weder in der NTX-, noch in der Dialysekonstanten signifikant unterscheiden. Die absoluten Zahlen gehen aus Tabelle 8 hervor.

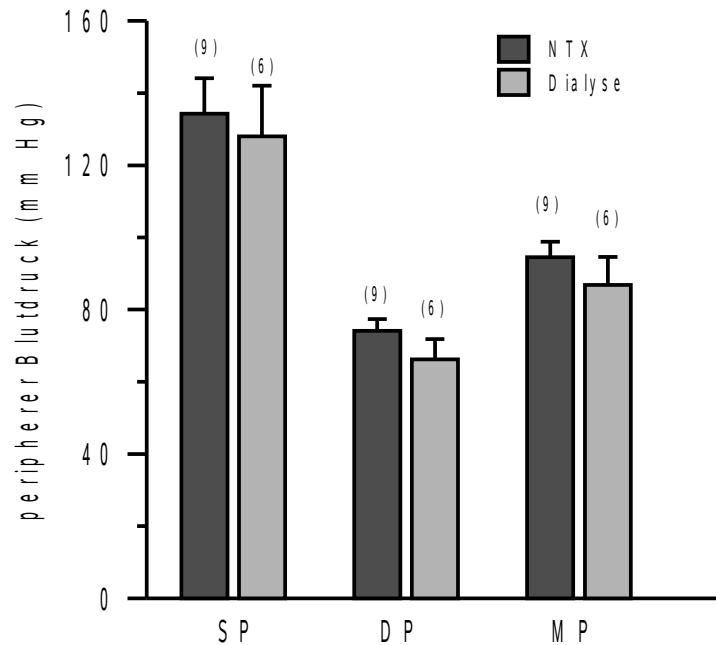


Abbildung 15: Peripherer Blutdruck PWA karotid

Vergleich von peripherem systolischem (SP), diastolischem (DP) und mittlerem Blutdruck (MP) bei NTX- und bei Dialysepatienten. Signifikante Unterschiede in den Gruppen ergaben sich bei keinem der Parameter. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der untersuchten Patienten wieder.

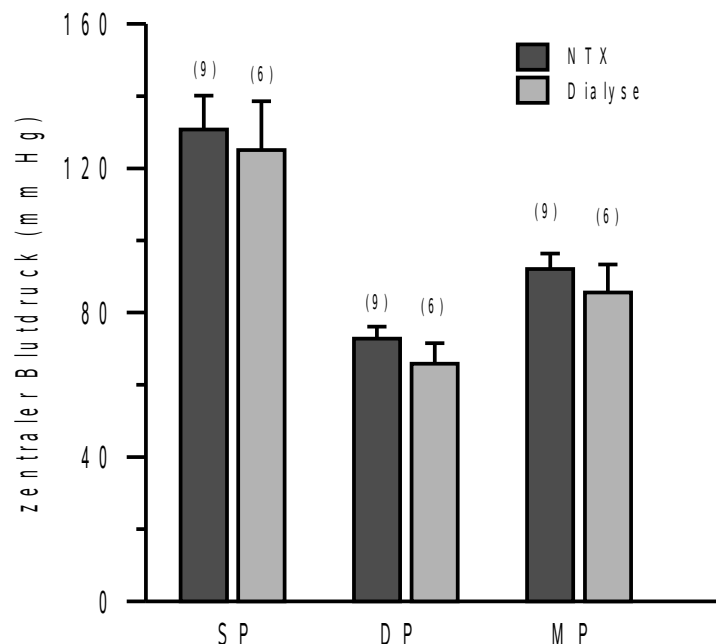


Abbildung 16: Zentraler Blutdruck PWA karotid

Vergleich von zentralem systolischem (SP), diastolischem (DP) und mittlerem Blutdruck (MP) bei NTX- und bei Dialysepatienten. Signifikante Unterschiede in den Gruppen ergaben sich bei keinem der Parameter. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der untersuchten Patienten wieder.

Der mit der karotiden Pulswellenanalyse untersuchte Einfluß der Pulswellenreflexion auf die arterielle Hämodynamik wird in der Abbildung 17 durch die Bestimmung des peripheren (P_AI) und des zentralen (C_AI) Augmentations-Index zum Ausdruck gebracht. Während der P_AI bei den NTX-Patienten (n=9) $116,11 \pm 9,67$ vs. $134,67 \pm 8,35$ ($p=0,17$) in der Dialysegruppe (n=6) betrug, konnten für den C_AI Messdaten von $142,67 \pm 10,28$ vs. $160,67 \pm 9,04$ ($p=0,21$) in den zu vergleichenden Patientenkollektiven bestimmt werden. Ebenso wie bei der radialen PWA zeigten sich die Messwerte des C_AI auch bei der karotiden PWA in beiden Studienansätzen höher als die P_AI-Werte (NTX vs. Dialysepatienten). Signifikante Unterschiede in den Gruppen ergaben sich jedoch bei keinem der gemessenen Parameter.

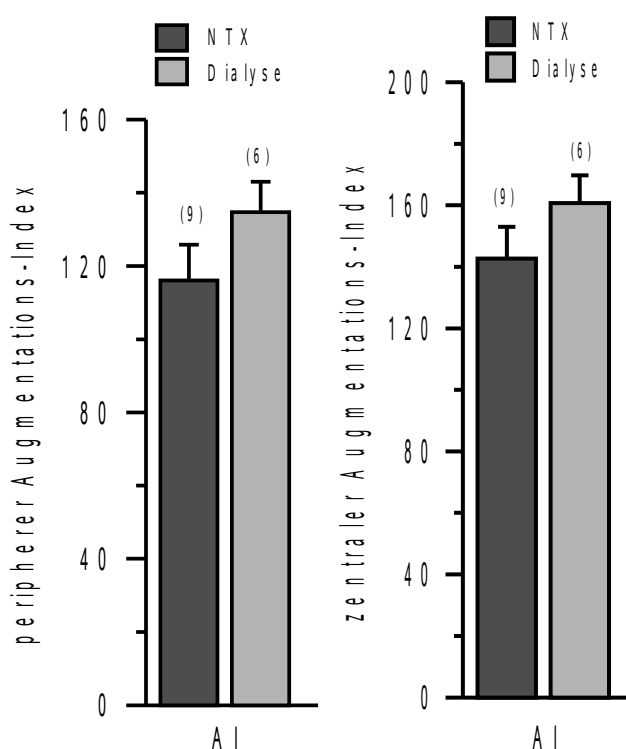


Abbildung 17: Peripherer und zentraler Augmentations-Index PWA karotid

Vergleich der peripheren und zentralen Augmentationsindices bei NTX- und bei Dialysepatienten. Signifikante Unterschiede in den Gruppen ergaben sich bei keinem der Parameter. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der untersuchten Patienten wieder.

Die Bestimmung des zentralen gestiegenen Druckes bei der karotiden PWA erbrachte für die NTX-Gruppe (n=9) einen Messwert von $17,89 \pm 4,97$ mm Hg, gegenüber einem Druck von $22,17 \pm 6,08$ mm Hg bei der Dialysegruppe (n=6; p=0,6). Graphisch ist der Vergleich im Säulendiagramm in Abbildung 18 abgebildet, eine signifikante Abweichung in den beiden zu beurteilenden Gruppen fand sich nicht.

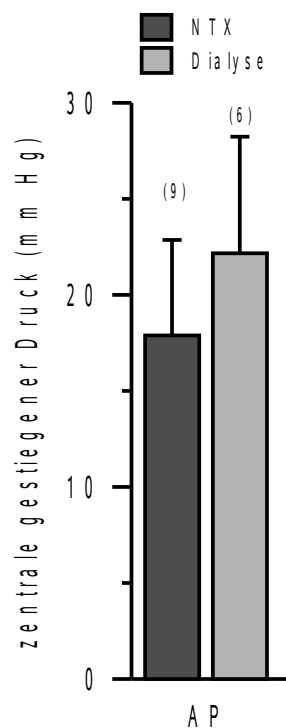


Abbildung 18: Zentraler gesteigener Druck PWA karotid

Vergleich des zentral gestiegenen Drucks bei NTX- und bei Dialysepatienten. Signifikante Unterschiede in den Gruppen ergaben sich bei keinem der Parameter. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der untersuchten Patienten wieder.

Zusammenfassend gesehen, lagen die gemessenen zentral gestiegenen Druckverhältnisse bei der karotiden PWA-Analyse, insbesondere bei den untersuchten Dialysepatienten, im Mittel um bis zu 7,2 mm Hg höher als bei der in Abbildung 11 gezeigten radialen PWA-Analyse.

Bei der Gegenüberstellung des Zentralen Buckberg Sub-Endocardial Viability Quotienten C_SVI der NTX-Personen mit den Dialyseerkrankten zeichnete sich keine signifikante Differenz bei den beiden ermittelten Parameter ($152,22 \pm 6,50$ vs. $154,17 \pm 7,56$), die in Abbildung 19 ausgewiesen sind, ab.

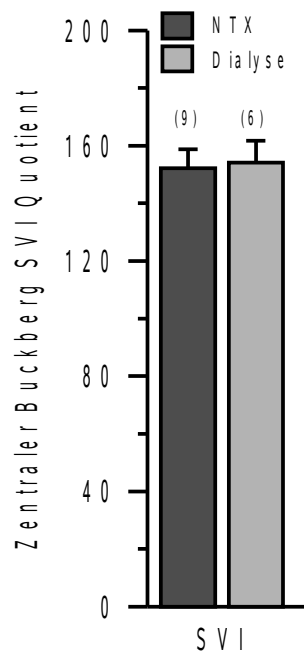


Abbildung 19: Zentraler Buckberg Sub-Endocardial Viability Quotient PWA karotid

Vergleich des zentralen Buckberg SVI Quotienten bei NTX- und bei Dialysepatienten. Signifikante Unterschiede in den Gruppen ergaben sich bei keinem der Parameter. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der untersuchten Patienten wieder.

Die Daten der zentralen Pulshöhe beim NTX- und Dialysekollektiv lassen im Vergleich keinen signifikanten Unterschied erkennen, wie es in Abbildung 20 augenscheinlich zur Darstellung kommt. Die Zahlen in Klammern zeigen die Anzahl der jeweils untersuchten Patienten der beiden Studiengruppen. Die gemessenen Parameter betragen $56,78 \pm 9,13$ vs. $56,33 \pm 11,30$, sodaß auch hier das Signifikanzniveau mit $p < 0,05$ festzulegen war.

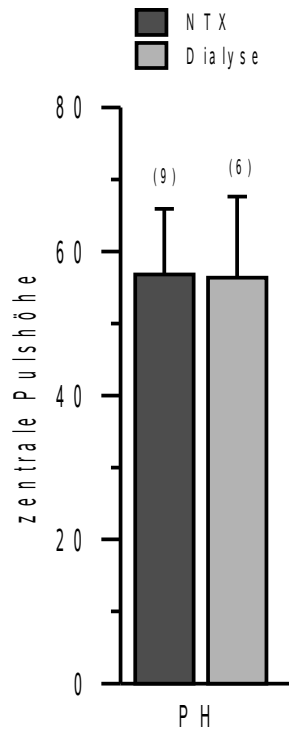


Abbildung 20: Zentrale Pulshöhe PWA karotid

Vergleich der zentralen Pulshöhe bei NTX- und bei Dialysepatienten. Signifikante Unterschiede in den Gruppen ergaben sich bei keinem der Parameter. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der untersuchten Patienten wieder.

3.2.3. PWV

Die klassische Methode zur Untersuchung der arteriellen Gefäßelastizität ist die Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit (PWV). Eine Abnahme der Gefäßelastizität führt hierbei zu einer Zunahme der PWV, sowie zu einer konsekutiven Erhöhung des systolischen Blutdruckes. Als von dem Gefäßdurchmesser abhängigen Größe ist die PWV in großen Arterien langsamer (*Aorta*: 4-6 m/s) als in den kleinen Arterien vom muskulären Typ (*Arteria radialis*: 8-12 m/s). Im Studienkollektiv erfolgte ein Vergleich von Meßwerten bei 11 NTX- und 15 Dialysepatienten, die mit Hilfe der Pulswellenanalyse (PWA) evaluiert wurden.

Aus Tabelle 9 gehen die festgestellten SphygmoCor-Daten für systolischen (SP), diastolischen (DP) und mittleren Blutdruck (MP) in mm Hg, sowie die PWV für beide Patienteneinheiten hervor. Alle ermittelten Daten wurden als Mittelwerte \pm SEM erfasst, wobei sich bei keinem der oben genannten Parameter ein signifikanter Unterschied in den zu vergleichenden Einheiten zeigte.

	NTX-Patienten (11)	Dialysepatienten (15)
SP	139,09 \pm 6,75	136,73 \pm 6,41
DP	72,27 \pm 2,45	77,93 \pm 3,91
MP	94,55 \pm 3,16	97,53 \pm 4,45
PWV	8,27 \pm 0,26	8,31 \pm 0,47

Tabelle 9: SphygmoCor-Daten PWV

Vergleich von SP, DP, MP und PWV bei NTX- und bei Dialysepatienten. Alle Daten sind als Mittelwert \pm SEM wiedergegeben. Signifikante Unterschiede in den Gruppen ergaben sich bei keinem der Parameter. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der untersuchten Patienten wieder.

Für den systolischen Blutdruck (SP) der NTX-Patienten wurde aus mittlerem und diastolischen Blutdruck ein Wert von $139,09 \pm 6,75$ mmHg berechnet, während der Mittelwert bei den 15 Dialysepersonen bei $136,73 \pm 6,41$ mmHg lag. Beim DP betragen die Meßgrößen $72,27 \pm 2,45$ mmHg für 11 Transplantierte und $77,93 \pm 3,91$ mmHg in der Dialyseformation (n=15). Der MP betrug $94,55 \pm 3,16$ vs. $97,53 \pm 4,45$ mmHg. Die PWV konnte in der NTX-Gruppe mit $8,27 \pm 0,26$ m/s und in der Dialysepartei mit nahezu identischen Werten von $8,31 \pm 0,47$ m/s evaluiert werden. Die Ergebnisse werden graphisch in Abbildung 21 und 22 dargestellt. Signifikante Differenzen in den beiden Gruppen wurden bei keinem der vier Parameter ermittelt.

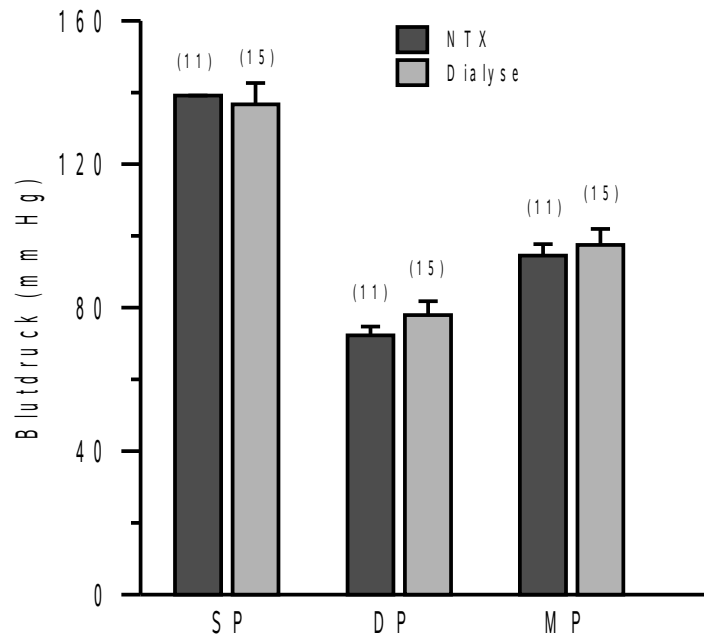


Abbildung 21: Blutdruck PWV

Vergleich von systolischem (SP), diastolischem (DP) und mittlerem Blutdruck (MP) bei NTX- und bei Dialysepatienten. Signifikante Unterschiede in den Gruppen ergaben sich bei keinem der Parameter. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der untersuchten Patienten wieder.

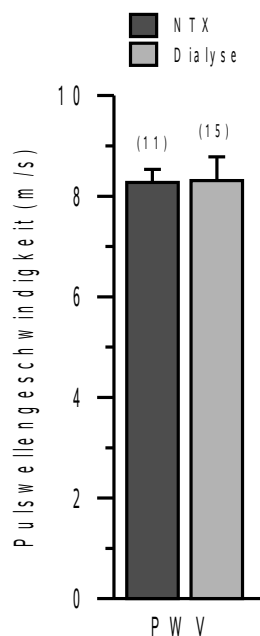


Abbildung 22: Pulswellengeschwindigkeit PWV

Vergleich der Pulswellengeschwindigkeit (m/s) bei NTX- und bei Dialysepatienten. Signifikante Unterschiede in den Gruppen ergaben sich bei keinem der Parameter. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der untersuchten Patienten wieder.

4. Diskussion

Kardiovaskuläre Erkrankungen, besonders Herz-Kreislaufkrankungen, wie z. B. die koronare Herzkrankheit (KHK), gehören in den westlichen Industrienationen zu den führenden Ursachen, die die Sterblichkeitsraten anführen [1,2]. Es besteht hierbei eine enge Korrelation zwischen kardiovaskulärer Mortalität und strukturellen sowie funktionellen Veränderungen der arteriellen Gefäßwand. Diese Veränderungen korrelieren wiederum mit dem Alter und dem Grad der Arteriosklerose, die die Gefäßelastizität massiv beeinträchtigen [8]. Eine besondere Bedeutung kommt niereninsuffizienten und nierentransplantierten Patienten zu, da hier ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko besteht, da neben den Grunderkrankungen weitere Risikofaktoren hinzutreten. Eine Hypertonie, die u.a. auf eine Volumenretention bei eingeschränkter Nierenfunktion zurückzuführen ist, liegt mit hoher Prävalenz auch nach einer Transplantation vor [9]. Die Erhöhung des Pulsdruckes konnte als Risikomarker ausgemacht und überwacht werden [10]. Eine standardisierte Methode zur Untersuchung der Gefäßelastizität, die auch in dieser Studie angewandt wurde, ist die Messung der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) mit Hilfe des SphygmoCor Systems [14]. Mit dieser Methode konnte bereits überzeugend dargestellt werden, daß es eine korrelierende Abhängigkeit (einschließlich familiärer Faktoren) zwischen der Nierenfunktion und der arteriellen Gefäßsteifheit gibt [110].

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden zwei verschiedene Gruppen von niereninsuffizienten Patienten, Dialysepflichtige und Nierentransplantierte, mit der SphygmoCor Methode untersucht, um eventuelle Unterschiede im kardiovaskulären Risiko mit dieser nicht-invasiven Methode feststellen zu können.

Die Patienten zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich Geschlechtsverteilung, Alter, Größe, Gewicht oder *Body Mass Index* (BMI). Allerdings waren die transplantierten Patienten tendentiell älter als die Dialysepatienten. Die erfassten renalen Grunderkrankungen der untersuchten Patienten der Nierentransplantations- und der Dialysegruppe waren im

Wesentlichen vergleichbar. Die Gruppe der Nierentransplantierten zeigte jedoch ein signifikant vermehrtes Vorkommen von dokumentierten Herzkrankheiten. Weiterhin waren bei beiden Gruppen Mitralinsuffizienz, Hyperlipidämie und *Diabetes mellitus* zu verzeichnen. Neben den Vorerkrankungen wurden auch klinisch relevante Laborparameter bestimmt und dabei zeigte sich, daß die Gruppe der Nierentransplantierten gegenüber der Gruppe der dialysepflichtigen Patienten signifikant erhöhte Cholesterin-, HDL- und LDL-Werte aufwies. Signifikant niedrigere Parathormon-, Calcium- und Phosphatwerte lagen nach der Transplantation vor, da sich der sekundäre Hyperparathyreoidismus der Dialyse sich in der Regel nach der Transplantation verbessert. Die Parameter für Glukose und Stoffwechsel waren vergleichbar. Die Medikation mit Antihypertensiva war bei beiden Gruppen vergleichbar. Der wichtigste Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestand in der Tatsache, daß die nierentransplantierten Patienten eine bessere Nierenfunktion aufwiesen und eine immunsupprimierte Therapie mit Mykophenolat Mofetil (Cell Cept) und Cyclosporin A bzw. Tacrolimus (FK-506) erhielten. Die überwiegende Anzahl der nierentransplantierten Patienten war auf einer Calcineurin-Inhibitor reduzierten (MMF und *lowdose* CNI) bzw. einer CNI-freien Therapie (nur MMF). Dies erklärt u.a. die relativ guten Blutdruck- und Blutfettewerte der Transplantationspatienten, da Hyperlipidämie, Bluthochdruck und *Diabetes mellitus* zu den dokumentierten Nebeneffekten von Cyclosporin A und Tacrolimus in der Langzeittherapie zählen [111,112,113].

PWA radial

Beim direkten Vergleich der radialen Pulswellenanalyse zwischen der Gruppe der dialysepflichtigen und der nierentransplantierten Patienten konnten keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden. Evaluiert wurden hierbei systolischer, diastolischer und mittlerer Blutdruck, systolischer, diastolischer und mittlerer peripherer Blutdruck, sowie systolischer, diastolischer und mittlerer zentraler Blutdruck. Des weiteren wurde der periphere und zentrale Augmentationsindex überwacht. Zentral wurden außerdem folgende Parameter

verglichen: Druckanstieg, Pulshöhe und der subendokardiale Buckberg Quotient.

Auch wenn die übereinstimmend vergleichbaren Patientenzahlen mit 11 (nierentransplantierte Patienten) und 15 (dialysepflichtigen Patienten) relativ gering waren, so wiesen die erhobenen Daten eine geringe Streuung auf, so daß eine direkte Vergleichbarkeit gegeben war. Direkte Meßdaten zum systolischen Blutdruck lagen nicht vor, konnten aber aus den vorliegenden Daten zum mittleren und diastolischen Blutdruck ermittelt werden. In beiden untersuchten Gruppen war vor allem der systolische Blutdruck mit ca. 150 mmHg deutlich erhöht.

Die Rolle des arteriellen Blutdrucks als kardiovaskulärer Risikofaktor wurde bereits angesprochen. Vor allem bei Nierentransplantierten kann er sowohl Symptom einer akuten Abstoßung (AR) sein, als auch Folge der eingeschränkten Nierenfunktion oder Nebenwirkung der CNI-Therapie [111,112,114,115].

Arterielle Gefäßversteifung ist ein unabhängiger, aber zentraler Risikofaktor bei der kardiovaskulären Sterblichkeit und kann über die Messung der Pulswellengeschwindigkeit bestimmt werden [10,32,84,89,116]. Der Augmentations-Index gibt dabei Auskunft über die Höhe des kardiovaskulären Risikos, je höher der Index, desto höher die Gefahr für eine Koronararterienerkrankung [33,69,120]. In der hier vorliegenden Untersuchung gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den peripher und zentral an der *Arteria radialis* bestimmten Augmentationsindices. Die höheren Werte wurden eher für die dialysepflichtigen Patienten gemessen, obwohl die nierentransplantierten Patienten signifikant erhöhte Cholesterin-, HDL- und LDL-Werte aufwiesen und tendentiell die älteren Patienten waren, für die ein erhöhter Augmentationsindex beschrieben wurde [69].

Der zentrale Buckberg Quotient (SVI) errechnet sich aus dem Quotienten des diastolischen und systolischen Druckzeitintervalls. Er ist ein Index für die myokardiale Sauerstoffbereitstellung und den myokardialen Sauerstoffverbrauch und damit ein sensitiver Anzeiger einer subendokardialen Ischämie [117-119]. Die in dieser Studie gemessenen zentralen Buckberg Quotienten

lagen im Normbereich und waren zwischen der Gruppe der Nierentransplantierten und den dialysepflichtigen Patienten nicht signifikant unterschiedlich, was darauf hinweist, daß die Patienten klinisch beschwerdefrei und kardiologisch gut voruntersucht sind.

PWA karotid

Die gleichen Daten, die an der *Arteria radialis* erhoben worden sind, wurden auch an der *Arteria carotis* analysiert. Obwohl vor allem die systolischen Blutdruckwerte der nierentransplantierten Patienten mit 144 mmHg deutlich erhöht waren, so zeigten weder die allgemeinen Blutdruckparameter (systolisch, diastolisch und mittlerer Blutdruck), noch die peripher bzw. zentral gemessenen Blutdruckwerte signifikante Unterschiede zur Gruppe der Dialysepatienten. Der periphere sowie der zentrale Augmentationsindex der dialysierten Patienten war zwar gegenüber der Gruppe der Nierentransplantierten erhöht, jedoch waren auch hier, wie auch schon bei den Messungen an der *Arteria radialis*, keine signifikanten Unterschiede zu bemerken. Der zentrale Buckberg Quotient als auch die zentrale Pulshöhe war zwischen den beiden untersuchten Patientengruppen nahezu identisch. Der zentral gestiegene Druck war zwar bei den Dialysepatienten gegenüber den nierentransplantierten Patienten erhöht, jedoch ergab sich aufgrund der geringen Patientenzahl kein signifikanter Unterschied. Mit den Daten der hier untersuchten Dialysepatienten ist die Aussage an der unteren Verlässlichkeitsgrenze.

Pulswellengeschwindigkeit (PWV)

Um die Gefäßelastizität zu bestimmen, kann man die Pulswellengeschwindigkeit PWV (*pulse wave velocity*) messen. Eine Zunahme der Geschwindigkeit ist gleichbedeutend mit einer Abnahme der Elastizität der Gefäße und einem Anstieg des systolischen Blutdrucks [12,22,32,36,69,88,93,94]. Daher kann die Pulswellengeschwindigkeit auch als einfaches, nicht invasives und schnelles Maß für die Früherkennung von kardiovaskulären Risiken gelten [22,69,88,93,94,120].

Bei beiden untersuchten Gruppen von Dialysepatienten und Nierentransplantierten lag der systolische Blutdruck im oberen Normbereich, während diastolischer und mittlerer Blutdruck normal und nicht signifikant unterschiedlich waren. Die Pulswellengeschwindigkeit war bei beiden Gruppen mit ca. 8,3 m/s nahezu identisch und lag im optimalen Normbereich. Covic und Kollegen zeigten bereits 2005, daß Dialysepatienten und Nierentransplantierte mit PWV-Werten um die 8,4 m/s deutlich bessere Gefäßelastizitäten aufwiesen als Patienten mit PWV-Werten $>9,1$ m/s. Ein PWV-Wert von 8,35 m/s wurde dabei als optimal ermittelt [120].

Altersabhängigkeit und Gefäßsteifheit

Im direkten Vergleich zeigte sich, daß periphere als auch zentrale Augmentationsindices sowie der Augmentationsdruck signifikant mit dem Alter korrelierten, wobei bei den Nierentransplantierten dieser Effekt noch sehr viel stärker ausgeprägt war, als bei den Dialysepatienten. Der Versteifungsgrad der Gefäße nimmt also mit zunehmendem Alter zu, wobei es den natürlichen Versteifungsgrad im Alter gibt, als auch den beschleunigten Versteifungsgrad durch Außeneinflüsse, wie z.B. der chronischen Niereninsuffizienz und der Verabreichung von Immunsuppressiva mit der Folge von erhöhten Blutdruck- und Blutfettwerten bzw. dem direkten Angriff am Endothel, was auch schon von anderen Gruppen bestätigt werden konnte [31,33,120-122].

Zusammenfassend kann man aus der vorliegenden Studie schließen, daß Patienten mit eingeschränkter Nierenleistung, wie man sie bei dialysepflichtigen, aber auch nierentransplantierten Patienten, die im Vergleich meist eine viel bessere Nierenfunktion aufweisen, beobachtet, gut mit einer nicht invasiven Methode wie die Pulswellenanalyse (PWA) auf kardiovaskuläre Risiken und sich entwickelnden Hochdruck überwacht werden können. Ein entscheidender, signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, was systolischer, diastolischer oder mittlerer Blutdruck angeht, konnte nicht nachgewiesen werden. Weiterhin waren der Augmentationsindex, Augmentationsdruck und Pulswellengeschwindigkeit in den beiden

untersuchten Kollektiven vergleichbar. Da beide Gruppen auf sonstige Risikofaktoren (spezifische Vorerkrankungen, Alter, Größe usw.) abgeglichen waren, hätten nur Faktoren, wie zum Bsp. die applizierten Immunsuppressiva bei der Gruppe der Nierentransplantierten zu signifikanten Unterschieden führen können, was aber nicht der Fall war. Beide Gruppen zeigten eine deutliche Korrelation zwischen zunehmendem Alter und abnehmender Gefäßelastizität. Somit eignet sich die nicht invasive Blutdruckmeß- und Pulswellenanalysemethode als schnelle und unkomplizierte Überwachung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und durch die Messung von Augmentationsindex (peripher und zentral) in Kombination mit der Pulswellengeschwindigkeit stehen zwei Indikationsmarker für eine drohende Versteifung der Gefäße und eine sich entwickelnde Hypertonie zur Verfügung. Eine höhere Anzahl an Patienten wäre für die Studie sicherlich von Vorteil und eine Verlaufskontrolle nach der Transplantation wünschenswert gewesen. Auch sollte eine zukünftige Studie Unterschiede zwischen einer CNI-gestützten und einer CNI-freien Therapie untersuchen, auch wenn die hier untersuchten nierentransplantierten Patienten bereits nahezu CNI-frei, bzw. stark reduziert behandelt wurden und daher auch sehr gute Nierenfunktionswerte und weniger CNI-bedingte nephrotoxische Nebenwirkungen zeigten.

5. Literaturverzeichnis

1. Mc Govern PG, Pankow JS, Shahar E et al. Recent trends in acute coronary heart disease – mortality, morbidity, medical care and risk factors. N Engl J Med 1996;334: 884-890
2. Schermund A, Erbel R. New concepts of primary prevention require rethinking. Med Klin 2001; 96: 261-269
3. American Association of Retired Persons: Profile of Older Americans. AARP 1996. American Association of Retired Persons
4. National Heart Lung and Blood Institute, National Institutes of Health: Morbidity and Mortality: 1996 Chartbooks on Cardiovascular, Lung and Blood Diseases. Bethesda, MD, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health; 1996, pp iii-83
5. Chatellier G, Lang T. Cardiovascular pathology related to aging. Role of prevention. Presse Med 1992; 21: 1250-1255
6. Hamet P. The burdon of blood pressure: where are we and where should we go? Can J Cardiol 2000; 16: 1483-1487
7. Kannel WB, Vokonas PS. Demographics of the prevalence, incidence and management of coronary heart disease in the elderly and in women. Ann Epidemiol 1992; 2: 5-14
8. Nürnberger J, Mitchel A, Wenzel RR, Philipp T, Schäfer RF. Pulswellenreflexion: Bestimmung, Einflußgrößen, Analyse und Anwendungsoption; Dtsch Med Wochenschr 2003; 128: 97-102

9. Tucker B, Fabbian F, Giles M, Thuraisingham TC, Raine AE, Baker LR. Left ventricular hypertrophie and ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 724-728
10. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434-2439
11. WHO-IsoH. Guidelines for the management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183
12. Bramwell JC, Hill AV. Velocity of transmission of the pulse wave and elasticity of arteries. *Lancet* 1922; 1: 891-892
13. Frank O. Die Theorie der Pulswellen. *Zeitschrift f Biologie* 1926; 85: 9
14. Mackenzie IS., Wilkinson IB, Cockcroft JR, *Q J Med* 2002; 95: 67-74
15. Young T. On the function of the heart and arteries: The Croonian lecture. *Phil Trans Roy Soc* 1809; 99: 1-31
16. Mahomed FA. The physiology and clinical use of the sphygmograph. *Med Times Gazette* 1872; 1: 62
17. Marey EJ. Recherches sur le pouls au moyen d'un nouvel appareil enregistreur: le sphygmograph. Paris, 1860
18. Korotkov NS. On methods of studying blood pressure. *Izvest Imp Voyenno-med Akad* 1905; 11: 365
19. Riva-Rocci S. Un nuovo sfigmomanometro. *Gazzetta Medica di Torino* 1896; 47: 981-996, 1001-1017

20. Roy CS. The elastic properties of the arterial wall. *J Physiol* 1881; 3: 125-162
21. Bramwell JC, Hill AV. The velocity of the pulse wave in man. *Proc Roy Soc* 1922; 93: 298- 306
22. Bramwell JC, McDowall RJS, McSwiney BA. The variation of arterial elasticity with blood pressure in man. *Proc Roy Soc* 1922; 94: 450
23. McDonald DA. *Blood flow in arteries*. 4. ed. London: Edward Arnold, 1960; 146-176
24. 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
25. Gerard M, London MD, Alain P, Guerin MD. Influence of arterial pulse and reflected waves on blood pressure and cardiac function. *Am Heart J*. 1999; 138: 220-224
26. Nichols WV, O'Rourke M, O'Rourke MF. *Mc Donald's Blood flow in Arteries: theoretical, experimental and clinical principles*, 5. ed. London: Edward Arnold; 2005: 54-113, 222, 284, 292, 347-401
27. Safar ME. Pulse pressure in essential hypertension: clinical and therapeutic implications. *J Hypertens* 1989; 7: 769-776
28. Nichols WV, O'Rourke MF. *Vascular impedance in Mc Donald's blood flow arteries: theoretic, experimental and clinical principles*. London: Edward Arnold; 1991

29. Manning TS, Shykoff BE, Izzo JL, Jr. Validity and reliability of diastolic pulse contour analysis (Windkessel Model) in humans. *Hypertension* 2002; 39: 963-968
30. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation* 1993; 88: 1456-1462
31. McEniery CM, Yasmin, Hall IR et al. Normal vascular aging: differential effects of wave reflection and aortic pulse wave velocity. The Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1753-1760
32. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk to atherosclerotic events. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 554-566
33. Nichols W, Singh B. Augmentation index as a measure of peripheral vascular disease state. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 543-551
34. Smulyan H, Marchais SJ, Pannier B et al. Influence of body height on pulsatile arterial hemodynamic data. *J Am Coll Cardiol* 1998; 1103-1109
35. 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: e15-e22
36. Brown Y, Brown MJ. Similarities and differences between augmentation index and pulse wave velocity in the assessment of arterial stiffness. *Q J Med* 1999; 92: 595-600
37. Mahmud A, Feely J. Effects of passive smoking on blood pressure and aortic pressure waveform in healthy young adults – influence of gender. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 57: 37-43

38. Mahmud A, Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Hypertension* 2003; 41: 183-187
39. Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of secondhand smoke : Nearly as large as smoking. *Circulation* 2005; 111: 2684-2698
40. Wyatt SB, Winters KP, Drubbert PM. Overweight and obesity: prevalence, consequences and causes of a growing public health problem. *Am J Med Sci* 2006; 331: 166-174
41. Safar ME, Czernichow S, Blacher J. Obesity, arterial stiffness and cardiovascular risk. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 109-111
42. Wildman RP, Mackey RH, Bostom A, Thompson T, Sutton-Tyrrell K. Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. *Hypertension* 2003; 42: 468-473
43. Suh HS, Park YW, Kang JH et al. Vascular endothelial dysfunction tested by blunted response to endothelium-dependent vasodilation by salbutamol and his related factors in uncomplicated pre-menopausal obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005; 29: 217-222
44. Wilkinson IB, Prasad K, Hall I et al. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1005-1011
45. Ferrier K, Muhlmann M, Baguet J et al. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1020-1025
46. Cockcroft JR, Webb DJ, Wilkinson IB. Arterial stiffness, hypertension and diabetes mellitus. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 377-380

47. Vlachopoulos C, Panagiotakos D, Ioakeimidis N, Dima I, Stefanadis C. Chronic coffee consumption has a detrimental effect on aortic stiffness and wave reflections. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1307-1312
48. Mahmud A, Feely J. Acute effect of caffeine on arterial stiffness and aortic pressure waveform. *Hypertension* 2001; 38: 227-231
49. Vlachopoulos C, Hirata K, Stefanadis C, Toutouzas P, O'Rourke MF. Caffeine increases aortic stiffness in hypertension patients. *Am J Hypertens* 2003; 16: 63-66
50. Waring WS, Goudsmit J, Marwick J, Webb DJ, Maxwell RJ. Acute caffeine intake influences central more than peripheral blood pressure in young adults. *Am J Hypertens* 2003; 16: 919-924
51. Vlachopoulos C, Kosmopoulou F, Panagiotakos D et al. Smoking and caffeine have a synergistic detrimental effect on aortic stiffness and wave reflections. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1911-1917
52. Karatzis EN, Papaioannou TG, Aznaouridis K et al. Acute effects of caffeine on blood pressure and wave reflections in healthy subjects: Should we consider monitoring central blood pressure? *Int J Cardiol* 2005; 98: 425-430
53. Van Trijp MJCA, Bos WJW, van der Shouw YT et al. Alcohol and arterial wave reflections in middle aged and elderly men. *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 615-621
54. Karatzi KN, Papamichael CM, Karatzis EN et al. Red wine acutely induces favourable effects on wave reflections and central pressure in coronary artery disease patients. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1161-1167

55. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Alexopoulos N et al. Effect of dark chocolate on arterial function in healthy individuals. *Am J Hypertens* 2005; 18: 785-791
56. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. National Diabetes Statistics Fact Sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States. 2003
57. Williams B. The unique vulnerability of diabetic subjects to hypertensive injury. *J Hum Hypertens* 1999; 13: S3-S8
58. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. National Diabetes Statistics. NIH Publication 2005; No 06-3892
59. Westerbacka J, Leinonen E, Salonen JT et al. Increased augmentation of central blood pressure is associated with increases in carotid intima-media thickness in Type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2005; 48: 1654-1662
60. Ronnback M, Fagerudd J, Forsblom C et al. Altered age-related blood pressure pattern in Type 1 diabetes. *Circulation* 2004; 110; 1076-1082
61. U.S. Renal Data System, USRDS 2004 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD, 2004
62. Brooks B, Molyneaux L, Yue DK. Augmentation of central arterial pressure in Type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1722-1727
63. Wikinson IB, MacCallum H, Rooijmans DF et al. Increased augmentation index and systolic stress in Type 1 diabetes mellitus. *QJM* 2000; 93: 441-448

64. Shram MT, Henry RMA, van Dijk AJM et al. Increased arterial stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes. The HOORN study. *Hypertension* 2003; 43: 176-181
65. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance. *Circulation* 2002; 106: 2085-2090
66. Smith A, Karalliedde J, De Angelis L, Goldsmith D, Viberti G. Aortic pulse wave velocity and albuminuria in patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1069-1075
67. Fukui M, Kitagawa Y, Nakamura N et al. Augmentation of central arterial pressure as a marker of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Diab Res Clin Pract* 2003; 59: 153-161
68. Rema M, Deepa R, Mohan V, Ravikumar R. Association of carotid intima-media thickness and arterial stiffness with diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2004; 27: 1962-1967
69. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R, Eber B. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004, 109: 184-189
70. Ravikumar R, Deepa R, Shanthirani CS, Mohan V. Comparison of carotid intima-media thickness, arterial stiffness, and brachial artery flow mediated dilation in diabetic and nondiabetic subjects (The Chennai Urban Population Study [CUPS-9]). *Am J Cardiol* 2002; 90: 702-707
71. Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ. Systolic versus diastolic blood pressure and risk in coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1971; 27: 335-346

72. Kannel WB, Wolf PA, McGee DL. Systolic blood pressure, arterial rigidity and risk of Stroke: the Framingham Study. *JAMA* 1981; 245: 1225-1229
73. Haller MJ, Schwartz RF, Samyn M et al. Radial artery tonometry demonstrates arterial stiffness in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2911-2917
74. Westerbacka J, Wilkinson I, Cockcroft J et al. Diminished wave reflection in the aorta. A novel physiological action of insulin on large blood vessels. *Hypertension* 1999; 33: 1118-1122
75. Westerbacka J, Seppala-Lindroos A, Yki-Jarvinen H. Resistance to acute insulin decreases in large artery stiffness accompanies the insulin resistance syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5262-5268
76. Westerbacka J, Uosukainen A, Makimattila S et al. Insulin-induced decreases in large artery stiffness is impaired in uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Hypertension* 2000; 35: 1043-1048
77. Tamminen MK, Westerbacka J, Vehkavaara S, Yki-Jarvinen H. Insulin-induced decreases in aortic wave reflection and central systolic pressure are impaired in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 2314-2319
78. Tamminen MK, Westerbacka J, Vehkavaara S, Yki-Jarvinen H. Insulin therapy improves insulin actions on glucose and aortic wave reflection in type 2 diabetes patients. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 855-860
79. Mullen BA, Young IS, Fee H, Mccance DR. Ascorbic acid reduces blood pressure and arterial stiffness in type 2 diabetes. *Hypertension* 2002; 40: 804-809

80. Kidney and Urological Disease Statistics for the United States. National Kidney and Urological Disease Information Clearinghouse, 2004, NIH Publication No 04-3895

81. De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P et al. Global approach to cardiovascular risk in chronic kidney disease: reality and opportunities for intervention. *Kidney Int* 2006; 69: 538-545

82. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC et al. 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. *Circulation* 2003; 108: 2154-2169

83. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2004 Update. Dallas, Tex.: American Heart Association, 2003

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

85. Foley RN, Herzog CA, Collins A. Pre and post-dialysis blood pressure patterns and mortality in dialysis patients. The USRDS Wave 3&4 Study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 2: 379A

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

87. Guerin AP, London GM, Marchais SJ et al. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1014-1021

88. Haydar AA, Covic A, Colhoun H, Rubens M, Goldsmith DJA. Coronary artery calcification and aortic pulse wave velocity in chronic kidney disease patients. *Kidney Int* 2004; 65: 1790-1794
89. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJA. Arterial stiffness in renal patients: An update. *Am J of Kidney Disease* 2005; 45: 965-977
90. Covic A, Mardare N, Gusbeth-Tatomir P et al. Increased arterial stiffness in children on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 729-735
91. Liao D, Arnett DK, Tyroler HA et al. Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study. *Hypertension* 1999; 34: 201-206
92. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-1241
93. McLeod A, Uren AL, Wilkinson AB et al. Non-invasive measures of pulse wave velocity correlate with coronary arterial plaque load in humans. *J Hypertens* 2004; 22: 363-368
94. Mourad JJ, Pannier B, Blacher J et al. Creatinine clearance, pulse wave velocity, carotid compliance and essential hypertension. *Kidney Int* 2001; 59: 1834-1841
95. Briet M, Bozec E, Laurent S et al. Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 69: 350-357

96. Lacy P, Carr SJ, O'Brian MB et al. Reduced glomerular filtration rate in pre-dialysis chronic kidney disease in patients is associated with impaired baroreceptor sensitivity and reduced vascular compliance. *Clin Sci* 2006; 110: 101-108
97. London GM, Pannier B, Vicaut E et al. Antihypertensive effects and arterial hemodynamic alterations during angiotensive-converting enzyme inhibition. *J Hypertens* 1996;14: 1139-1146
98. Asmar RG, London GM, Safar ME, for the REASON Project Coordinators and Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose Perindopril/Indapamide combination in hypertensive patient. *Hypertension* 2001; 38: 922-926
99. Mahmud A, Feely J. Antihypertensive drugs and arterial stiffness. *Expert Rev Cardiovas Ther* 2003; 1: 65-78
100. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effects of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004; 17: 118-123
101. Covic A, Goldsmith DJA, Gusbeth-Tatomir P, Covic M. Haemodialysis acutely improves endothelium-independent vasomotor function without significantly influencing the endothelium-mediated abnormal response to a beta2-agonist. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 637-643
102. Covic A, Goldsmith DJA, Panaghiu L, Covic M, Sedor J. Analysis of the effect of hemodialysis on peripheral and central arterial pressure waveforms. *Kidney Int* 2000; 57: 2634-2643

103. Mardare N-G, Goldsmith DJA, Gusbeth-Tatomir P, Covic A. Intradialytic changes in reflective properties of the arterial system during a single hemodialysis session. *Hemodialysis International* 2005; 9: 376-382
104. Vuurmans JLT, Boer WH, Bos WJW, Blankestijn PJ, Kooman HA. Contribution of volume overload and angiotensin II to the increased pulse wave velocity of haemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 177-183
105. Covic A, Goldsmith DJA, Gusbeth-Tatomir P, Buhaescu I, Covic M. Successful renal transplantation decreases aortic stiffness and increases vascular reactivity in dialysis patients. *Transplantation* 2003; 76: 1573-1577
106. Ferro CJ, Savage T, Pinder SJ, Tomson CRV. Central aortic pressure augmentation in stable renal transplant recipients. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 166-171
107. Mustata S, Chan C, Lai V, Miller J. Impact of an exercise program on arterial stiffness and insulin resistance in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 5: 2713-2718
108. Deutsche Stiftung Organtransplantation – DSO
109. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341: 1725-1730
110. Bahous SA, Stephan A, Blacher J, Safar ME. Aortic Stiffness, Living Donors, and Renal Transplantation. *Hypertension* 2006; 47: 216-221

111. Cusi D, Barlassina C, Niutta E, Elli A, Quarto di Palo F, Bianchi G. Mechanisms of cyclosporine-induced hypertension. *Clin Invest Med* 1991; 14: 607-613
112. Jardine AG. Assessing the relative risk of cardiovascular disease among renal transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine. *Transpl Int* 2005; 18: 379-384
113. van Hooff JP, Gelens M, Boots JM, van Duijnhoven EM, Dackus J, Christiaans MH. Preservation of renal function and cardiovascular risk factors. *Transplant Proc* 2006; 38: 1987-1991
114. Curtis JJ. Hypertension following kidney transplantation. *Am J Kid Dis* 1994; 23: 471-475
115. Diaz JM, Sainz Z, Guirado LL, Ortiz-Herbener F, Picazo M, Garcia-Camin R, Palou J, Alcaraz A, Sola R. Risk factors for cardiovascular disease after renal transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35: 1722-1724
116. London GM, Marchais SJ, Guerin AP. Arterial stiffness and function in end-stage renal disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004; 11: 202-209
117. Siebenhofer A, Kemp CRW, Sutton AJ, Williams B. The reproducibility of central aortic blood pressure measurements in healthy subjects using applanation tonometry and sphygmocardiography. *J Human Hypertens* 1999; 13: 625-629
118. Buckberg GD, Fixler DE, Archie JP, Hoffman JI. Experimental subendocardial ischemia in dogs with normal coronary arteries. *Circ Res* 1972; 30: 67-81

119. Buckberg GD, Towers B, Paglia DE, Mulder DG, Maloney JV. Subendocardial ischemia after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64: 669-684
120. Covic A, Haydar AA, Bhamra-Ariza P, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. Aortic pulse wave velocity and arterial wave reflections predict the extent and severity of coronary artery disease in chronic kidney disease patients. *J Nephrol* 2005; 18: 388-396
121. Martinez-Castelao A, Sarrias X, Bestard O, Gil-Vernet S, Seron D, Cruzado JM, Moreso F, Diez-Noguera A, Grinyo JM. Arterial elasticity measurement in renal transplant patients under anticalcineurin immunosuppression. *Transplant Proc* 2005; 37: 3788-3790
122. Posadzy-Malaczynska A, Kosch M, Hausberg M, Rahn KH, Stanisic G, Malaczynski P, Gluszek J, Tykarski A. Arterial distensibility, intima media thickness and pulse wave velocity after renal transplantation and in dialysis normotensive patients. *Int Angiol* 2005; 24: 89-94
123. Dausset J. Presence of A & B antigens in leukocytes disclosed by agglutination tests. *C.R.Seances Soc.Biol.Fil.* 1954 ; 148 : 1607-1608
124. Medawar PB. Transplantation immunity and subcellular particles. *Ann.NY Acad.Sci.* 1957; 68: 255-267
125. Kaplan B, Meier-Kriesche HU. Death after graft loss: an important late study endpoint in kidney transplantation. *Am J Transplant*

6. Zusammenfassung

Die koronare Herzkrankheit gehört mit zu den führenden Ursachen der Morbidität und Mortalität bei nierenerkrankten Patienten, die auf eine Nierenersatztherapie angewiesen sind. Vor allem bei niereninsuffizienten, dialysepflichtigen Personen mit einer arteriellen Hypertonie besteht ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. In der vorliegenden Studie wurden solche Patienten mit Nierenersatztherapie, entweder Hämodialysepatienten oder Patienten nach Nierentransplantation, mit Hilfe einer nicht-invasiven Blutdruckmeßmethode untersucht und verschiedene Blutdruckparameter, Augmentationsindices und – drücke, sowie die Pulswellengeschwindigkeit an einem großen (*Arteria carotis*) und einem kleinen Gefäß (*Arteria radialis*) miteinander verglichen, um Aussagen über das Bestehen oder sich entwickelnde kardiovaskuläre Risikoprofile ableiten zu können. Ein entscheidender, signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, im systolischen, diastolischen oder mittleren Blutdruck, konnte nicht nachgewiesen werden. Auch die Augmentationsindices, der Augmentationsdruck und die Pulswellengeschwindigkeit waren vergleichbar. Beide Gruppen waren bezüglich der Patientencharakteristika vergleichbar und zeigten keine Unterschiede in den klassischen Risikofaktoren. Jedoch bestand eine deutliche Korrelation zwischen zunehmendem Alter und abnehmender Gefäßelastizität. Für die Transplantationspatienten ergibt sich eine günstigere Prognose durch die verkürzte Dialysezeit und damit reduzierte Störungen des Phosphat- und Lipidstoffwechsels, sowie reduzierte Volumenbelastung, Anämie und Urämie im Vergleich zu den Dialysepatienten. Negativ wirkt sich bei der Langzeittherapie allerdings dagegen die Calcineurin-inhibitorische Immunsuppression aus, die eine Fettstoffwechselstörung und eine Hypertonie begünstigt. Da die hier untersuchten nierentransplantierten Patienten allerdings unter einer nahezu CNI-freien Therapie gehalten wurden, sind diese Nebenwirkungen zu vernachlässigen. Die Mortalitätsraten sind für Nierentransplantierte somit zwar besser als für Dialysepatienten, aber deswegen immer noch nicht mit der Normalbevölkerung vergleichbar.

Die nicht invasive Blutdruckmeß- und Pulswellenanalysemethode eignet sich als schnelle und unkomplizierte Überwachung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und durch die Messung von Augmentationsindex (peripher und zentral) in Kombination mit der Pulswellengeschwindigkeit stehen zwei Indikationsmarker für eine drohende Versteifung der Gefäße, eine sich entwickelnde Hypertonie und für weitere kardiologische Komplikationen zur Verfügung.

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Priv.-Doz. Dr. med. Barbara Suwelack für die Bereitstellung des Themas, die unermüdliche Betreuung und die freundliche Unterstützung bei meiner Promotion bedanken. Mein weiterer Dank gilt Frau Nina Walker für ihre Mithilfe bei der Einführung in die Untersuchungsmethodik.

Letztlich möchte ich es nicht versäumen, meiner ganzen Familie zu danken, insbesondere meiner Gattin Adelheid für ihre liebevolle Geduld und ihr anhaltendes Verständnis in der Zeit der langwierigen beruflichen Doppelbelastung, sowie meiner Mutter für ihre stets motivierende Unterstützung.

Widmen möchte ich meine Dissertation meinem im Jahr 2002 verstorbenen Vater, dessen Wunsch es gewesen wäre, den Tag meiner Promotion im Kreise der Familie noch erleben zu können.