

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	4
1.1 Hämodialyse und ihre Folgen auf den Organismus.....	4
1.2 Der arterielle Blutdruck.....	9
1.3 Der zentrale Blutdruck und die Analyse der Pulswelle.....	11
1.4 Periphere und zentrale Hämodynamik bei Hämodialysepatienten.....	15
2. Hypothese und Fragestellung.....	16
3. Patienten, Material und Methodik.....	17
3.1 Studientyp.....	17
3.2 Patientenrekrutierung und Einschlusskriterien.....	17
3.3 Erfassung der Daten.....	18
3.3.1 Basisdaten.....	18
3.3.3 Medikation.....	18
3.3.4 Laborparameter.....	19
3.3.5 Dialyseform und –parameter.....	19
3.4 Langzeitblutdruckmessung und Pulswellenanalyse.....	20
3.4.1 Messgerät und -technik.....	20
3.4.2 Vorbereitung und Ablauf der Messung.....	22
3.4.3 Erhobene Parameter.....	23
4. Ergebnisse.....	26
4.1 Das Patientenkollektiv.....	26
4.2.1 Basisdaten.....	26
4.2.2 Vorerkrankungen und Risikofaktoren.....	27
4.2.3 Medikation.....	29
4.2.4 Laborparameter.....	29
4.2.5 Dialyseform und -parameter.....	31
4.3 Langzeitblutdruckmessung.....	32
4.3.1 Periphere Blutdruckdaten.....	32
4.3.2 Zentrale Blutdruckdaten.....	41
4.3.3 Dippingverhalten.....	53
4.4 Pulswellenanalyse.....	57
4.5 Fehleranalyse.....	62
5. Diskussion.....	66
6. Zusammenfassung.....	78
7. Literaturverzeichnis.....	81

<u>8. Anhang.....</u>	<u>88</u>
<u>8.1 Abkürzungsverzeichnis.....</u>	<u>88</u>
<u>8.2 Danksagung.....</u>	<u>92</u>

1. Einleitung

Prävalenz und Inzidenz der terminalen Niereninsuffizienz verzeichnen sowohl in Deutschland als auch im internationalen Vergleich einen kontinuierlichen Anstieg, was eine zunehmende Inanspruchnahme der Nierenersatztherapie mit sich bringt [1].

In Bezug auf weitere verfügbare Modalitäten wie Hämofiltration, Hämodiafiltration, Peritonealdialyse und Nierentransplantation ist die Hämodialyse bei 87,5% der zu behandelnden Patienten mit Abstand das am häufigsten verwendete Nierenersatzverfahren in Deutschland [1]. Trotz zunehmend besserer Behandlungsstrategien und enger medizinischer Anbindung ist die Mortalität bei Dialysepatienten nach wie vor 10 bis 15% höher als in der Normalbevölkerung [2]. Häufigste Todesursache bilden dabei kardiovaskuläre Ereignisse mit einem Anteil von ca. 50% [1, 2]. Die Untersuchung des Herzkreislaufsystems in diesem Patientenkollektiv ist daher von zentraler medizinischer Bedeutung, ebenso wie die Etablierung einer auf Dialysepatienten speziell ausgerichteten Diagnostik zur Früherkennung kardiovaskulärer Erkrankungen.

1.1 Hämodialyse und ihre Folgen auf den Organismus

Grundlagen und Theorie des Hämodialyseverfahrens:

Physikochemisch betrachtet basiert das Verfahren der Hämodialyse auf dem Prinzip der Osmose, der Diffusion von Molekülen zweier Kompartimente, die durch eine selektiv permeable Membran voneinander abgetrennt werden. Dabei bezeichnet die Diffusion das grundlegende Bestreben der Moleküle zur Herstellung eines Konzentrationsausgleichs.

Ausmaß und Geschwindigkeit der Osmose hängen im Wesentlichen von drei Faktoren ab: Erstens sind Eigenschaften wie Dicke und Oberflächenbeschaffenheit der selektiv permeablen Membran ausschlaggebend und damit die Frage, ob diese für das betrachtete Teilchen durchgängig ist. Zweitens, ob zwei unterschiedliche Molekülkonzentrationen vorliegen, wodurch sich ein Gefälle vom Kompartiment hoher zu dem niedrigerer Konzentration ausbildet. Je höher dabei der Konzentrationsunterschied, desto schneller in der Regel der Ausgleich. Und Drittens kommt die sogenannte Konvektion zum Tragen, die den Transport gelöster Moleküle mithilfe eines Flüssigkeitsstroms bezeichnet, generiert durch die vorliegende hydrostatische Druckdifferenz.

Übertragen auf das Verfahren der Hämodialyse entsprechen Patientenblut und Dialyseflüssigkeit den beiden Flüssigkeitskompartimenten, getrennt durch die im Dialysator enthaltene Dialysemembran. Um diejenigen Stoffe zu eliminieren, die bei terminaler Niereninsuffizienz nicht mehr ausgeschieden werden können, bedient man sich dem oben

beschriebenen Prinzip der Osmose. Dementsprechend enthält das Dialysat eine sehr geringe Konzentration der Ausscheidungsprodukte, sodass diese aus dem Blut ins Dialysat diffundieren. Ein dauerhaft ausreichendes Gefälle wird aufrechterhalten, indem Blut und Dialysat im Gegenstromprinzip (Abbildung 1) aneinander vorbei geleitet werden.

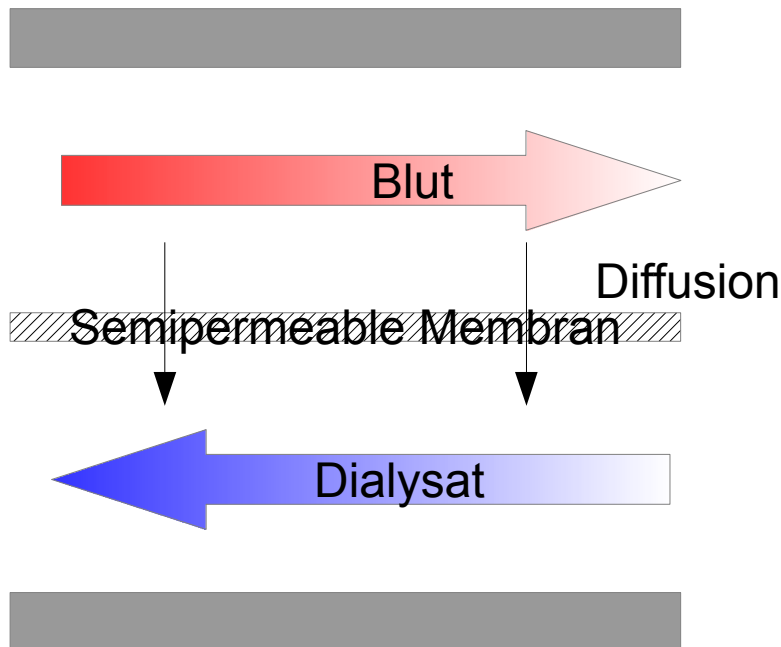


Abb. 1: Gegenstromprinzip:

Der Übersichtlichkeit halber beschränkt sich abgebildetes Schema lediglich auf die Ausscheidung von im Stoffwechsel anfallenden Produkten, stellvertretend dient Harnstoff als Beispiel. Daher ist der osmotische Gradient hier nur als unidirektional dargestellt. Reale Verhältnisse beinhalten allerdings mindestens bidirektionale Molekülströme, Sekretion und Absorption finden parallel statt. Blut und Dialysat passieren einander in entgegengesetzter Strömungsrichtung. Am linken Bildrand stehen sich demnach Blut mit sehr hoher Harnstoffkonzentration (dunkelblau) und Dialysat mit ebenfalls hoher Konzentration (dunkelrot) an besagtem Stoff gegenüber. Der Konzentrationsunterschied ist allerdings noch hinreichend ausgeprägt, um einen weiteren Molekülstrom hin zum Dialysat aufrecht zu erhalten. Analog dazu korrespondieren am rechten Bildrand Blut und Dialysat geringer Konzentrationen (hellrot und hellblau), wieder in für den Ausscheidungsvorgang ausreichendem Ausmaß. Eine kontinuierliche und dabei nahezu vollständige Sekretion wird so gewährleistet.

Des Weiteren besteht an der Membran ein Druckgefälle (Druckgradient), das sich durch den systemischen Blutdruck auf der einen und dem Druck im Dialysatbehälter auf der anderen Seite ergibt. Hierdurch werden Ausmaß und Geschwindigkeit der sogenannten Ultrafiltration reguliert, die die druckabhängige Entfernung von Körperwasser bezeichnet. Diese findet in vergleichbarer Weise auch in den Glomeruli des funktionsfähigen Nierenparenchyms statt, imitiert damit physiologische Verhältnisse.

Um eine Dialysebehandlung durchführen zu können, ist somit ein Zugang zum Gefäßsystem des Patienten erforderlich. Bei längerfristig geplanter Nierenersatztherapie hat sich die chirurgische Anlage eines arteriovenösen Shunts etabliert, der als dauerhafte Punktionsstelle dient und einen hohen Blutfluss zum Dialysegerät gewährleistet. Häufig wird hierfür ein sogenannter Cimino-Shunt verwendet, bei dem eine direkte Anastomose zwischen A. radialis und V. cephalica am Unterarm gebildet wird.

Zur abschließenden Einschätzung der Effektivität dieses Verfahrens und zur Kontrolle der Ausscheidung von Retentionsprodukten samt Flüssigkeit werden quartalsbezogen Laboruntersuchungen durchgeführt. Hierbei von besonders großer Bedeutung ist der Parameter Kt/V, da dieser die Ausscheidung von Harnstoff (Harnstoff-Clearance), die Dialysezeit und das Verteilungsvolumen von Harnstoff (Körperwasser) berücksichtigt. Nach aktueller Datenlage sollte mindestens ein Wert größer 1,2 – besser noch 1,4 – erreicht werden [3].

Folgen der Hämodialyse und der terminalen Niereninsuffizienz:

Trotz der mittlerweile breiten Anwendung und der medizinischen Fortschritte im Hämodialyseverfahren bringt diese Behandlung nach wie vor eine Reihe an Komplikationen und Risiken mit sich. Dazu gehören Infektionen, Überempfindlichkeitsreaktionen auf verwendete Materialien, neurologische Komplikationen, Shunt assoziierte und vor allem hämodynamisch-kardiovaskuläre Probleme.

Infektionen:

Neben Viralen Infektionen wie Hepatitis B, C und HIV, die durch Impfungen bzw. Hygienemaßnahmen in ihren Inzidenzen kontinuierlich abnehmen, verzeichnen Infektionen durch multiresistente Keime wie im gesamten medizinischen Sektor einen Anstieg.

Neurologische Komplikationen:

Aufgrund der intradialytischen Elektrolytverschiebungen sind Muskelkrämpfe ein sehr häufiges neurologisches Symptom bei Dialysepatienten, welche je nach Ausmaß auch einer medikamentösen Behandlung bedürfen. Zudem konnte ein erhöhtes Risiko für zerebrale Krampfanfälle beobachtet werden. Diesen liegen unterschiedlichste Ursachen zu Grunde. Zu den wichtigsten zählen die urämische Enzephalopathie und das Dysäquilibriumssyndrom, dem Dialyse bedingten Hirnödem mit ggf. konsekutiver Kreislaufinstabilität.

Shunt assoziierte Probleme:

Mitverantwortlich für die hohe Hospitalisierungsrate bei Dialysepatienten sind Probleme hinsichtlich des Dialyseshunts. Die Shuntthrombose gefolgt von der -infektion bilden dabei die häufigsten Komplikationen. Durch eine Thrombosierung ist es nicht mehr möglich, den benötigten Blutfluss zum Dialysegerät aufzubauen und somit keine effektive Hämodialyse durchführbar. Folge ist dann eine medikamentöse, interventionelle oder chirurgische Therapie. Infektionen am Gefäßzugang können sich schnell zu einer systemischen Bakteriämie oder Sepsis entwickeln. Auch hier kann ein chirurgischer Eingriff, vor allem bei synthetischen Dialyseshunts, notwendig werden.

Im Umkehrschluss kann auch ein zu großer Blutfluss im Shuntsystem zu Komplikationen beim Patienten führen, insbesondere zu relevanten Blutdruckabfällen mit reflektorischer Tachykardie bis hin zur Schocksymptomatik. Ein regelmäßiges Monitoring des Blutdrucks und der Herzfrequenz unter Dialysebehandlung ist daher unerlässlich und gehört zum heutigen Standard.

Hämodynamisch-kardiovaskuläre Beeinträchtigung:

Wie bereits zu Beginn dargelegt, besitzt diese Kategorie als häufigste Todesursache [1, 2] die höchste klinische Relevanz und wird daher detailliert beschrieben.

Bezugnehmend auf den vorherigen Absatz bewirkt schon allein die Shuntanlage Störungen im Herzkreislaufsystem. Der erzeugte unphysiologische Kurzschluss zwischen Arterie und Vene, also zwischen Hoch- und Niederdrucksystem, zieht Veränderungen der vorliegenden Druckverhältnisse nach sich. Einerseits sinkt der Druck im großen Kreislauf, was eine geringere linksventrikuläre Nachlast und gesteigerte Auswurfleistung bedeutet [4]. Der gleichzeitige Druckanstieg im venösen Schenkel andererseits erhöht die Arbeitslast des rechten Herzens, was wiederum in einem Hochdruck des pulmonalen Stromgebiets [5] münden und später eine erhöhte Belastung des gesamten Herzens bewirken kann. Dieser Sachverhalt zeigt sich mit dem Anstieg des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) im Patientenblut laborchemisch bestätigt [4], das bekanntermaßen bei erhöhter Volumenbelastung des Herzens von Myokardzellen im Vorhof vermehrt freigesetzt wird. Zu bedenken ist diese Komplikation vor allem bei kardiovaskulär vorerkrankten Patienten und hohen Blutflüssen während der Dialysesitzung. Hierunter konnten bereits mehrfach Fälle akuter Kreislaufdekompensation mit Herzversagen beobachtet werden, was unterstreicht, dass schon allein durch die notwendige Therapie der Niereninsuffizienz das kardiovaskuläre Risiko der Patienten steigt.

Die kaum vorhandene bis fehlende Nierenfunktion von Dialysepatienten selbst bewirkt zusätzlich eine hämodynamische Kompromittierung. Mit der Hämodialyse wird zwar versucht die ineffiziente Ausscheidung von Flüssigkeit und Elektrolyten zu kompensieren, allerdings kann mit einer dreimal wöchentlichen Therapie die Funktion der Nieren nicht vollständig ersetzt werden. Dadurch befindet sich ein Dialysepatient stets im Wechsel zwischen Phasen hoher (interdialytischer Zeitraum) und niedriger Flüssigkeitsvolumina (Dialysebehandlung). Diese Schwankungen im Volumenhaushalt schlagen sich dann eindeutig im Blutdruckverlauf nieder, der von alternierender Hyper- und Hypotonie geprägt ist. Hypotone Phasen treten dabei gehäuft während der einzelnen Dialysebehandlungen auf, assoziiert mit einer reflektorischen Tachykardie als Kompensationsmechanismus. Hypertone dementsprechend im interdialytischen Intervall. Beide Zustände, sowohl Bluthoch- als auch Niederdruck, bedeuten eine kardiale Mehrbelastung. Deren häufiges Wechseln verstärkt dies zusätzlich.

Darüber hinaus müssen Elektrolytverschiebungen berücksichtigt werden – hier vor allem die Blutkaliumkonzentration, die durch fehlende Nierenfunktion und intermittierende Hämodialyse ebenfalls großen Schwankungen unterworfen ist. Auf diese reagiert das Herz während der Dialyse wie auch im Behandlungsintervall mit Arrhythmien in jeglicher Form und Ausprägung.

Zuletzt birgt die Hämodialyse ein hohes Risiko für thrombembolische Ereignisse, da das Patientenblut durch die Behandlung mit einer Vielzahl von Fremdmaterialien in Berührung kommt, die unter Umständen thrombogen wirken können. Luftembolien sind dabei ebenfalls zu bedenken.

Terminale Niereninsuffizienz:

In Ergänzung zu den Folgen, die Hämodialyse bedingt auftreten, soll hier noch eine Komplikation der terminalen Niereninsuffizienz – da kardiovaskulär hoch relevant – aufgeführt werden: der sekundäre Hyperparathyreoidismus.

Diese Stoffwechsellage bezeichnet eine durch chronische Niereninsuffizienz getriggerte erhöhte Aktivität der Nebenschilddrüse. Pathophysiologisch ist dies einerseits im mangelhaften Ausscheidungsvermögen von Phosphat begründet, andererseits besteht aufgrund der vorliegenden Verminderung von funktionstüchtigem Nierenparenchym ein Synthesedefizit von aktiviertem Vitamin D₃, was sich in einer erniedrigten enteralen und renalen Kalziumresorption widerspiegelt. Die konsekutive Hypokalziämie induziert eine erhöhte Freisetzung von Parathormon (PTH) aus der Nebenschilddrüse. Im intakten hormonellen Regelkreislauf fungieren Vitamin D₃ und Kalzitonin als Gegenspieler von PTH. Dieser Mechanismus ist beim nierenkranken Patienten allerdings ausgeschaltet, da sowohl aktives Vitamin D₃ als auch der Anreiz für die Kalzitonin-Freisetzung – ein hohes

Plasmakalzium – fehlen. Es resultiert das Krankheitsbild des sekundären Hyperparathyreoidismus mit der Folge eines erhöhten plasmatischen Kalzium-Phosphat-Produkts und der Präzipitation und Ablagerung entstandener Kristalle in Organen und Gefäßen. Vor allem die Kalzifizierung der Media arterieller Gefäße ist wissenschaftlich auf eine Dysbalance im Kalzium-Phosphat-Haushalt zurück zu führen, die dadurch bedingte Zunahme der Gefäßsteifigkeit assoziiert mit erhöhter kardiovaskuläre Mortalität bei Dialysepatienten [6].

Aus oben dargelegten Gründen wird die mittlere 10-Jahresüberlebensrate für Patienten unter Heimdialyse auf 55% geschätzt [7], bei Durchführung einer chronisch-intermittierenden Hämodialyse (in der Regel kürzere Dialysedauer) wahrscheinlich noch niedriger. Mit rund 50% waren dabei 2006-2007 kardiovaskuläre Ereignisse die häufigste Todesursache von Dialysepatienten in Deutschland [1]. Eine genaue Evaluation des kardiovaskulären Risikoprofils erscheint daher als unerlässlich. Allerdings erscheinen die aktuell in der Praxis üblichen Risiko-Scoring-Systeme für Herz-Kreislaufkrankungen bei der komplexen (Patho-)Physiologie des Dialysepatienten als wenig zielführend, was die Suche nach neuen dafür geeigneten Parametern erforderlich macht.

1.2 Der arterielle Blutdruck

Der arterielle Blutdruck ist in der Medizin zentrales Maß zur Beurteilung der Herz-Kreislauf-Funktion. Zusammen mit der Herzfrequenz bestimmt er das Herzminutenvolumen und damit die Perfusion sämtlicher Organe und Gewebe des Organismus. Die Anpassung des Blutdruckniveaus an unterschiedlichste äußere und innere Einflüsse ist hierbei von großer Bedeutung und somit komplexen Regulationsmechanismen unterworfen. Eine Störung dieser Regulationsabläufe – vor allem hin zu erhöhten Blutdruckwerten – bildet das Fundament für zahlreiche gesundheitliche Folgen, die vor allem Gefäßsystem, Herz, Gehirn und Nieren betreffen.

Mit einer Prävalenz von ungefähr 45% zählt die arterielle Hypertonie zu den häufigsten Herz-Kreislaufkrankungen in Europa und ist laut Bundesverband Niere mit ca. 15% dritthäufigste Ursache für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz in Deutschland.

Da sich ein erhöhter Blutdruck allerdings häufig erst durch Komplikationen, z. B. einer KHK, bemerkbar macht, ist dessen Kontrolle vor allem bei Risikogruppen unerlässlich. Besonders zu berücksichtigen sind auch hier wieder chronisch niereninsuffiziente Patienten, bei denen ein unerkannter oder schlecht eingestellter Hypertonus maßgeblich zur Progredienz der Nierenfunktionsstörung beiträgt. Der Zielwert für diese Patientengruppe ist daher streng

gesetzt auf $\leq 130/80$ mmHg [8].

Methode der Wahl zur Diagnostik und Therapiekontrolle einer arteriellen Hypertonie ist nach neuestem Kenntnisstand die ambulante Blutdruckmessung (ABPM) mittels Oberarmblutdruckmanschette. Im Gegensatz zur klinischen Blutdruckmessung (CBPM) findet diese in der häuslichen Umgebung des Betroffenen statt und ist daher am wenigsten von physischen und psychischen Störgrößen des klinischen Umfeldes beeinflusst. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Messwerte dieses Verfahrens deutlich enger mit kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität korrelieren als die der CBPM [9].

Die ambulante Langzeitblutdruckmessung mit Aufzeichnung der nächtlichen Blutdruckwerte, wie sie auch für diese Arbeit durchgeführt wurde, bietet darüber hinaus zusätzlich ein großes Plus an Informationen: das sogenannte Nachtabsenkungsverhalten (Dipping). In der aktuellen Literatur werden vier verschiedene Formen des Dipping unterschieden, die sich durch ein unterschiedliches Risikoniveau für das Auftreten von zukünftigen Herz-Kreislaufkrankungen auszeichnen:

1. Normal Dipper:
nächtliche Blutdruckabsenkung um 10 bis 20% des ermittelten Tagesmittelwertes
2. Non-Dipper:
Verminderte Nachtabsenkung von nur ≥ 0 bis $<10\%$ des Tagesmittelwertes
3. Inverted Dipper oder Reversed Dipper:
 $<0\%$ Nachtabsenkung, bedeutet erhöhte nächtliche Blutdruckwerte im Vergleich zum Tagesmittelwert
4. Overdipper oder Extreme Dipper
Erhöhte nächtliche Absenkung von $>20\%$ des Tagesmittelwertes

Nach derzeitigem Kenntnisstand ist davon auszugehen, dass sowohl die verminderte Nachtabsenkung (Non-Dipper und Inverted Dipper) als auch das Overdipping mit einer erhöhten Gefahr für das Eintreten myokardialer und zerebraler Ereignisse korreliert [10] (siehe Abbildung 2)

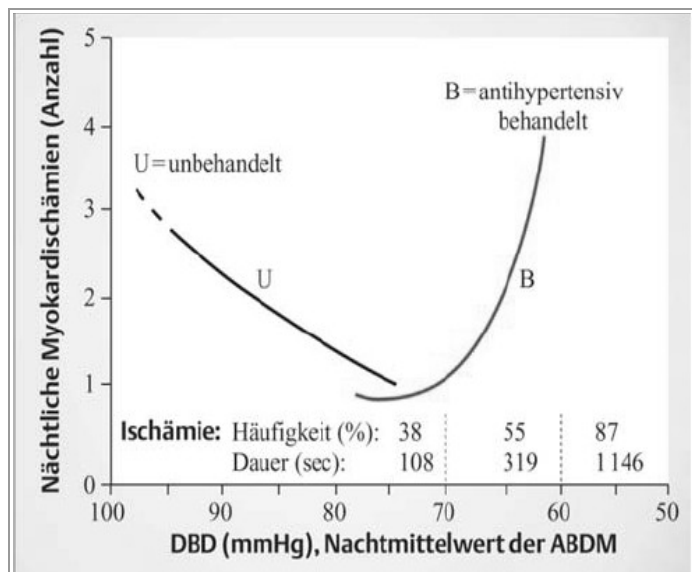


Abb. 2: Beziehung zwischen nächtlichem diastolischem Blutdruck (DBD: Mittelwert der Nachtperiode aus der ABDM) und nächtlichen Myokardischämien [10]

Die anhand der ABDM ermittelten Blutdruckwerte spiegeln die periphere hämodynamische Situation im Körper wieder, auf zentrale Druckverhältnisse lassen sich bisher allerdings keine Rückschlüsse ziehen.

1.3 Der zentrale Blutdruck und die Analyse der Pulswelle

Der zentrale Blutdruck ist definiert als jener Druck, der sich in großen Gefäßen - wie Aorta und zerebraler Strombahn - ausbildet und somit direkte Auswirkung auf Herz und Gehirn ausübt. Er unterscheidet sich maßgeblich vom peripher gemessenen Blutdruck der Oberarmarterie (A. brachialis), weshalb er in Diagnostik und Prognose von Herzkreislauferkrankungen zunehmend an Bedeutung gewinnt [11].

Als Messmethoden haben sich neben der invasiven Ableitung durch intraarterielle Katheter vor allem folgende non-invasive Verfahren etabliert: die tonometrische, sonographische und oszillometrische Messung [12], wobei letztgenannte dieser Arbeit zugrunde liegt und unter *Material und Methoden* näher erläutert wird.

Anhand des zentralen systolischen Blutdrucks (cSBP) kann direkt die Nachlast des Herzens als Maß für die Herzbelastung abgelesen werden. Je höher der cSBP, desto größer die vom Herzen zu leistende Arbeit, um das Schlagvolumen auszuwerfen [11]. Der zentrale diastolische Blutdruck (cDBP) wiederum lässt Rückschlüsse auf das Ausmaß der Koronarperfusion zu, gibt also an, wie viel Blut das Herz pro Herzaktion erhält, um seinen Sauerstoff- und Nährstoffbedarf zu decken. Je niedriger der cDBP, desto geringer die

Blutversorgung des Herzens [11]. Die Beziehung zwischen beiden genannten Parametern beschreibt der zentrale Pulsdruck (cPP), der als Schätzwert für die Beurteilung der Gefäßsteifigkeit proximaler Aortaanteile herangezogen wird [11]. Dabei gilt:

$$cPP = cSBP - cDBP$$

Basierend auf dem Windkesselmodell (siehe Abbildung 3) wird während der Systole das ausgeworfene Blutvolumen zum Teil dem Körperkreislauf direkt zugeführt, zum Teil durch die aortale Elastizität (Compliance) in deren proximalen Abschnitt gespeichert. Während der Diastole wird das gespeicherte Volumen durch die Rückstellkräfte der aortalen Gefäßwand passiv abgegeben, der cDBP damit erhöht. Es resultiert ein insgesamt niedriger cPP, der pulsatile Auswurf des Schlagvolumens wird gemildert und Blutdruckspitzen in der Peripherie abgeschwächt. Ist dieser Mechanismus durch eine pathologisch verminderte Compliance der Aorta gestört, ist dies an einem erhöhten cPP abzulesen. In der Peripherie wirken dann erhöhte Blutdruckverhältnisse und es kann daher auch leichter zu Blutdruckschäden der Endorgane – hier vor allem in Niere und Gehirn – kommen [2].

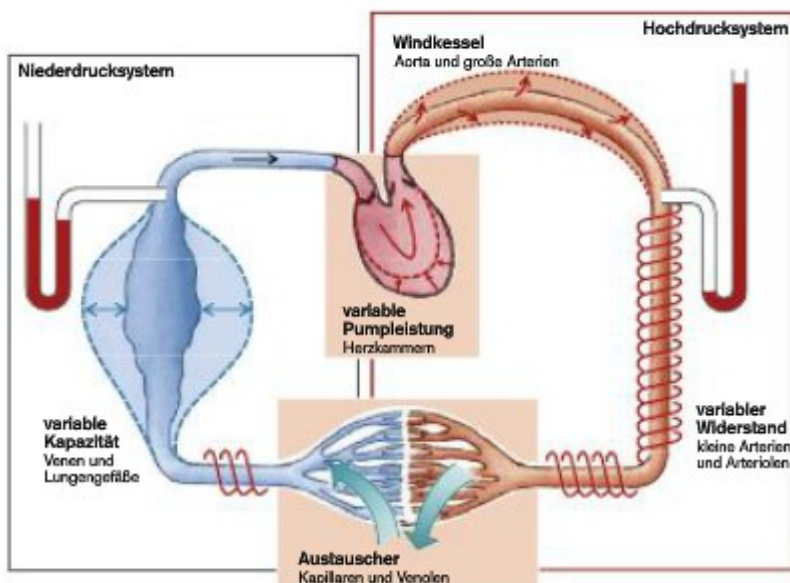


Abb. 3: Schematische Darstellung des Blutkreislaufsystems mit Windkesselprinzips der Aorta [13]

Wie können nun zentrale Parameter ermittelt werden? Grundlage hierfür bildet zunächst die Ableitung der peripher-arteriellen und zentral-aortalen Pulswelle, anhand derer sich zusätzlich Parameter wie Augmentationsdruck, -index und Pulswellengeschwindigkeit erfassen lassen. Letztere wird jedoch nur der Vollständigkeit halber erwähnt, da sie nicht Thema dieser Arbeit ist.

Mit dem Auswurf des Schlagvolumens werden die arteriellen Gefäßwände durch den generierten Druck in Schwingung versetzt. Diese breitet sich wellenförmig über den

gesamten arteriellen Gefäßbaum aus und kann als sogenannte arterielle Pulswelle aufgezeichnet werden. Mit jeder Systole wird eine neue Pulswelle erzeugt. Die Geschwindigkeit, mit der sich diese Schwingung ausbreitet, wird vor allem von der vorliegenden Gefäßsteifigkeit moduliert: Ist das arterielle System starr, steigt die Pulswellengeschwindigkeit (PWV). In der aktuellen Datenlage wird dabei besonders die aortale PWV als Maß der arteriellen Gefäßsteifigkeit verwendet [11].

Rückschlüsse auf den vaskulären Status lassen sich neben der Geschwindigkeit auch anhand Form und Höhe der abgeleiteten Kurve ziehen. Um den Kurvenverlauf nachvollziehen zu können, ist zu bedenken, dass die bei jeder Systole durch das Herz ausgebildete Pulswelle Reflexionen aus der Peripherie induziert. Diese basieren auf Widerstandsänderungen an Aufzweigungen und Kalibersprüngen innerhalb des Gefäßbaums, physikalisch Impedanzsprünge, die sowohl antegrad – also Richtung Herz – als auch orthograd – Richtung Peripherie – geleitet werden [11, 12].

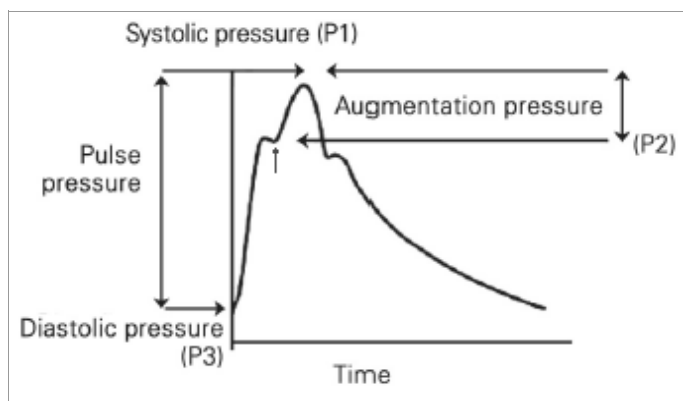


Abb. 4: Schematische Darstellung einer abgeleiteten aortalen Pulswelle. Die erste Absenkung der Kurve (roter Pfeil) bezeichnet den Inflektionspunkt. [11]

Die hier abgebildete Druckkurve (Abbildung 4) besteht dementsprechend aus einer Summation von mehreren sich überlagernden Wellen entgegengesetzter Ausbreitungsrichtung. Für das kardiovaskuläre System steht dabei der Zeitpunkt im Mittelpunkt, an dem die reflektierten Druckwellen am Herzen eintreffen, gekennzeichnet durch den sogenannten Inflektionspunkt. Hier addieren sich Ausgangsdruck (P2) und Druckreflexionen aus der Peripherie. Es resultiert ein um den sogenannten Augmentationsdruck (AP) erhöhter SBP (P1). Zur Quantifizierung dieser Drucksteigerung bedient man sich des Augmentationsindex (Aix), der Pulsdruck und Augmentationsdruck ins Verhältnis setzt::

$$Aix = \frac{AP}{PP}$$

Durch Veränderungen der molekularen, zellulären und histologischen Struktur und damit der elastischen Eigenschaften von zentral nach peripher ändern sich physiologischerweise auch die PWV und die Form der Kurve. Im Hinblick auf die Konfiguration beobachtet man einen Höhenzuwachs der Amplitude von zentral nach peripher, die sogenannte Pulsdruckamplifikation. Diese ist auf der Tatsache begründet, dass bei peripheren Pulswellen, die nahe am Ursprung der arteriellen Reflexionen abgeleitet werden, die Summation von ortho- und antegraden Drücken schon früher im Kurvenverlauf stattfindet. Die Augmentation ist damit maximal ausgeprägt. Quantifizierbar durch das Verhältnis peripherem zu zentralem PP kann eine Veränderung in der Pulsdruckamplifikation ebenfalls auf ein dysfunktionales Gefäßsystem hinweisen [14].

In der Praxis können o. g. Grundlagen wie folgt angewandt werden:

Beim jungen kardial gesunden Patienten mit geringer PWV wirkt sich der AP in der Diastole bzw. in der späten Systole aus und erhöht somit entweder den cDBP und damit die Koronarperfusion oder hat keine Augmentation – also keine zusätzliche Druckbelastung – zur Folge (siehe Abbildung 5a). Es resultiert ein sehr niedriger, bei fehlender Augmentation ein negativer Augmentationsindex [15]. Mit zunehmendem Alter führt die abnehmende aortale Dehnbarkeit dazu, dass die reflektierten Druckkurven durch erhöhte PWV schon verfrüht im Herzzyklus eintreffen. Es findet eine Augmentation des ursprünglichen cSBP statt und die Nachlast des Herzens steigt (siehe Abbildung 5b) [15].

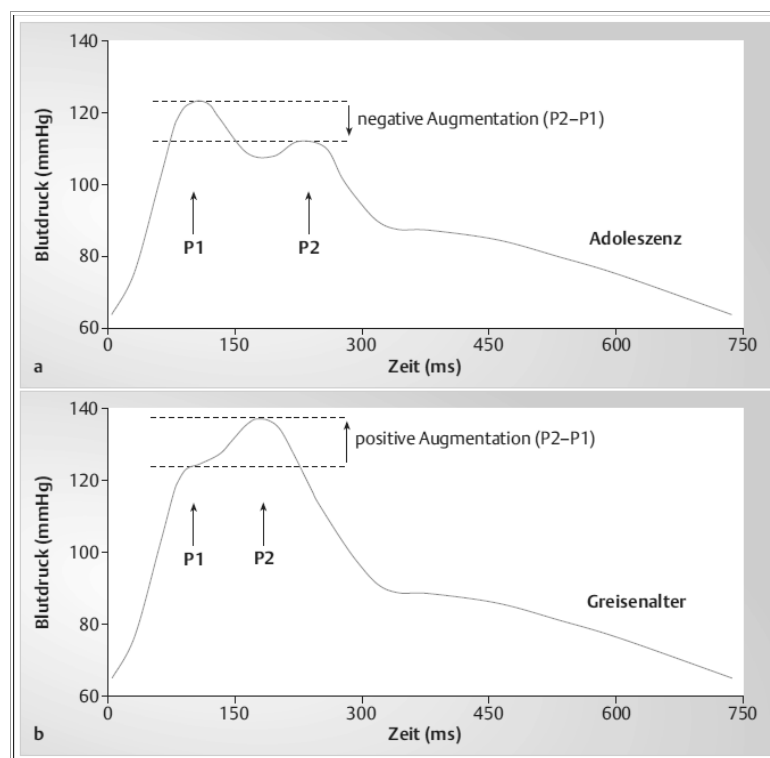


Abb. 5: Schematische Pulswellenaufzeichnung beim jungen gesunden Menschen (a) und beim älteren Menschen (b). P1: erstes Maximum, SBP. P2: zweites Maximum, reflektierte Pulswelle [15].

Eine pathologisch erhöhte Gefäßsteifigkeit – nicht nur als reiner Alterungsprozess, sondern auch auf dem Boden arteriosklerotisch veränderte Arterien – bedeutet somit direkt eine Mehrbelastung für das Herz und legt die Vermutung nahe, dass ein erhöhtes Risiko für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse bestehen könnte [11, 12, 15]. Darüber hinaus ist denkbar, dass auch Veränderungen der Mikrozirkulation zu vermehrten Reflexionen im arteriellen System führen mit dem gleichen herzbelastenden Effekt.

Sowohl die zentralen Blutdruckparameter als auch die Pulswellenanalyse bewiesen in mehreren Studien prognostische Relevanz bezüglich kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität [16-18], laut *Strong Heart Study* sogar peripher erhobenen Parametern überlegen [19]. In der *CAFE-Studie* des *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT)* zeigte sich zudem eine signifikant stärkere Senkung des zentralen Blutdrucks beim Einsatz bestimmter Antihypertensiva, vor allem bezüglich Kalziumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ und ACE-Hemmer [20]. Zur Integration in Routinemanagement und therapeutischen Leitlinien für kardiovaskulär gefährdete Patientengruppen werden allerdings zusätzliche wissenschaftliche Evidenz [21] und eine weitere Prüfung der einzelnen Messmethoden auf ihre klinische Anwendbarkeit gefordert, was ebenfalls Anlass zu dieser Arbeit war.

1.4 Periphere und zentrale Hämodynamik bei Hämodialysepatienten

Wie bereits näher erläutert (siehe Kapitel 1.1 *Hämodialyse und ihre Folgen auf den Organismus*) zeigen terminal niereninsuffiziente Patienten starke Schwankungen in der peripheren Hämodynamik – einerseits bedingt durch die Krankheit an sich, andererseits durch die chronische Hämodialysetherapie. *Agarwal et al.* gab 2003 die Prävalenz der Hypertonie bei Dialysepatienten mit ca. 86% an, wobei nur ungefähr 30% davon adäquat antihypertensiv behandelt würden [22]. Eine unbehandelte oder ineffizient therapierte Hypertonie bei Hämodialysepatienten wirke sich allerdings negativ auf deren Morbidität und Mortalität aus [23].

In mehreren Studien wurde nun der Einfluss zentraler Blutdruckparameter sowie der aortalen Pulswellenanalyse bei terminaler Niereninsuffizienz in Bezug auf deren prognostischen Wert untersucht. Es zeigte sich, dass vor allem der zentrale Pulsdruck, dessen Amplifikation in die Peripherie und das Ausmaß arterieller Pulswellenreflexionen als signifikante Prädiktoren für totale und kardiovaskulär bedingte Mortalität dienen [14, 17]. Dabei unabhängig von Alter, Geschlecht, Anzahl der Jahre unter Hämodialysebehandlung und traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren übertreffen sie sogar teilweise den prognostischen Wert peripherer Parameter [24]. Besonders hinsichtlich dem Auftreten vermehrter Reflexionen aus peripheren Strombahnen sind Überlegungen angestellt worden. Diese könnten durch die bei Dialysepatienten beobachteten Veränderungen in der Mikrozirkulation – einschließlich

Rarefizierung und verändertes Wand-zu-Lumen-Verhältnis [25, 26] – begünstigt sein [17]. Des Weiteren konnte ein Zusammenhang zwischen erhöhter Pulswellenreflexion und verstärkter Ausprägung einer linksventrikulären Hypertrophie festgestellt werden, die wiederum selbst mit kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität korreliert [27]. Zur Risikoabschätzung chronisch dialysepflichtiger Patienten unterstreichen *Blacher et al.* sowie *Guerin et al.* auch den Vorteil der arteriellen Gefäßsteifigkeit bestimmt anhand der Pulswellengeschwindigkeit [28, 29].

2. Hypothese und Fragestellung

Einleitend aufgeführte Studien deuten auf vielversprechende diagnostische Möglichkeiten durch die Beurteilung zentraler Blutdruck- und Pulswellendaten bei Hämodialysepatienten hin und erwecken große Hoffnungen bezüglich deren prädiktiver Fähigkeiten. Allerdings konnten zu diesem Thema auch gegenteilige Daten erhoben werden. Das Ausmaß arterieller Reflexionen und der Augmentationsindex präsentierten sich hierin nicht nur als nicht signifikante Prädiktoren für die Mortalität bei Hämodialysepatienten, sondern zeigen sich ebenfalls stark abhängig von Alter, Körpergröße, linksventrikulärer Funktion und allgemeinen Eigenschaften des Gefäßsystems [30].

Als Teil der *ISAR-Studie* der Nephrologischen Abteilung am *Klinikum rechts der Isar*, die sich zum Ziel gesetzt hat, neue Parameter zur Risikostratifizierung der kardiovaskulären Morbidität bei Dialysepatienten zu finden, soll diese Arbeit einen Querschnitt peripherer und zentraler Hämodynamik chronisch dialysepflichtiger Patienten bieten, um diese wiederum hinsichtlich traditioneller Risikofaktoren (Alter, Nikotinabusus, bereits stattgehabte kardiovaskuläre Komplikationen, etc.) zu beurteilen. Ein Vergleich mit aktuellen Erkenntnissen der wissenschaftlichen Literatur kann dann angestellt und der Forderung nach zusätzlicher Evidenz nachgegangen werden.

Zusätzlicher Schwerpunkt soll auf zentrale Blutdruckparameter und Pulswellenanalyse hinsichtlich deren zeitlichen Verlaufs im aufgezeichneten Intervall gelegt werden, was bisher noch nicht wissenschaftlich thematisiert wurde. Dabei könnte von großem Interesse sein, ob sich hierbei eine Art Dippingverhalten ähnlich zu dem peripherer Daten bzw. eine Tag-Nacht-Rhythmik erkennen lässt.

3. Patienten, Material und Methodik

3.1 Studientyp

Das Forschungsvorhaben und –vorgehen wurde im Voraus durch die zuständige Ethikkommission für rechtmäßig befunden. Die Patienten wurden durch die behandelnden Ärzte der einzelnen Dialysezentren über Art und Ablauf der Untersuchungen aufgeklärt und bestätigten alle vorab ihr Einverständnis schriftlich.

Grundlage dieser Arbeit bildete die Aufzeichnung von Langzeitblutdruck- und Langzeitpulswellendaten chronisch dialysepflichtiger Patienten. Daraufhin erfolgte deren Analyse im Hinblick auf den aktuellen Patientenzustand, mit Schwerpunkt dabei auf bereits stattgehabte kardiovaskuläre Ereignisse. Weitere Patientendaten wurden einerseits anamnestisch erhoben, andererseits der klinischen Dokumentation der einzelnen Dialysezentren entnommen.

Die Kriterien einer Querschnittstudie sind somit erfüllt.

3.2 Patientenrekrutierung und Einschlusskriterien

Die zugrunde liegende Gruppe aus 246 Patienten wurde im Zeitraum von April 2010 bis Mai 2012 untersucht. Die Patientenrekrutierung erfolgte in sechs ambulanten und zwei stationären Einrichtungen, darunter: II. Medizinische Klinik des *Klinikum rechts der Isar*, Dialysestation des *Krankenhauses München-Schwabing*, Dialysepraxis *Dres. Bieber und Krieter München-Bogenhausen*, die Dialysepraxis *Dres. Maceiczky und Apel München-Neuperlach*, das *KfH-Nierenzentrum München-Giesing*, *Dialyse im Zentrum (DiZ) München-Sendling*, *DiZ München-Solln* und das *KfH-Nierenzentrum München-Harlaching*.

Für Messung und Auswertung wurden in allen Zentren die selben Geräte und Methoden verwendet. Einschlusskriterien dieser Studie waren Alter über 18 Jahre, chronische Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit, Durchführung einer Hämodialyse an mindestens zwei Tagen pro Woche sowie regelmäßige Hämodialysebehandlung seit mindestens sechs Monaten. Als Ausschlusskriterien wurden formuliert: eine systemische Infektion zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses, eine Behandlung mit Peritonealdialyse, eine vorliegende Elektrolytstörungen (betreffend Natrium, Kalium, Bikarbonat, Kalzium), eine bestehende Schwangerschaft, maligne Erkrankungen, die eine Überleben von länger als 24 Monaten unwahrscheinlich machen, sowie fehlendes Einverständnis des Patienten.

3.3 Erfassung der Daten

3.3.1 Basisdaten

Unter den Basisdaten wurden in dieser Studie Geschlecht, Alter des Patienten, Körpergröße in Meter und Körpergewicht in Kilogramm zusammengefasst und anamnestisch erhoben. Aus Körpergröße und –gewicht wurde zur besseren Vergleichbarkeit und Einschätzung des Risikoprofils der Body Mass Index (BMI) mittels folgender Formel berechnet:

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m)}^2}$$

3.3.2 Erkrankungen und Risikofaktoren

Der Begriff Grunderkrankung wurde in dieser Arbeit für diejenige Diagnose gewählt, die zur chronischen Niereninsuffizienz mit konsekutiver Dialysepflichtigkeit führte. Deren Identifikation gelang anhand der Diagnoselisten der einzelnen Dialysezentren. Es wurde zwischen 13 verschiedenen Erkrankungsgruppen unterschieden: Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, Glomerulonephritis, Systemerkrankung, Nierentumor, lymphoproliferative Erkrankungen, infektiöse Ursache, hereditäre Erkrankung, Refluxnephropathie, Kontrastmittelnephropathie, toxische Genese sowie Niereninsuffizienz unklarer Genese.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren (CVRF), darunter Diabetes mellitus Typ I und II, Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie, Übergewicht, Nikotinabusus und bekannte Herz-Kreislauf-Erkrankung in Form der Koronaren Herzkrankheit (KHK) und der peripheren Arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) wurden sowohl anhand der Patientenakte als auch anamnestisch erhoben.

3.3.3 Medikation

Zur Dokumentation der medikamentösen Einstellung wurden die zum Zeitpunkt der Untersuchung verwendeten Medikamentenpläne der Dialysezentren herangezogen. Erfasst wurden dabei Pharmaka zur Diabetes- und Blutdruckbehandlung. Bezüglich der Diabetesmedikation wurden orale, ausschließlich Insulin beinhaltende sowie kombinierte Therapieschemata unterschieden. Die Blutdruckmedikation wurde in folgende Wirkstoffklassen unterteilt: ACE-Inhibitoren, Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten, Kalzium-

Kanal-Blocker (CCB), Vasodilatoren, Beta-Rezeptor-Blocker, Diuretika und andere Blutdruck senkende Medikamente.

3.3.4 Laborparameter

Die zugrundeliegenden Laborparameter wurden den Routinelaboruntersuchungen der Dialysezentren entnommen, die einmal pro Quartal zur Qualitätssicherung durchgeführt werden. Für die Analyse verwendet wurden die zum Zeitpunkt der Messung aktuellsten Werte.

Von Interesse waren dabei:

1. Serumchemie mit Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium, Chlorid, Bikarbonat und Phosphat), Nierenretentionsparameter Kreatinin und Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN), Leberwerte (GOT, GPT), Blutfettwerte (Gesamtcholesterin, HDL, LDL, Triglyceride), Blutglukosespiegel und glykosyliertes Hämoglobin (HbA1c), Gesamteiweiß und Albumin, Eisenstoffwechsel (Eisen, Ferritin, Transferrin, Transferrinsättigung) sowie intaktes Parathormon (iPTH) zur Kontrolle eines Hyperparathyreoidismus und C-reaktives Protein (CRP) als Entzündungsparameter.
2. Hämatologie mit Hämoglobin (Hb), Leukozyten- und Thrombozytenzahl.
3. Fakultativ Urinuntersuchungen mit Gesamtproteinurie und Albuminurie.

3.3.5 Dialyseform und -parameter

Anhand des Behandlungsrhythmus ergaben sich drei zu unterscheidende Patientengruppen: die erste mit einer Hämodialysetherapie montags, mittwochs, freitags, die zweite dienstags, donnerstags und samstags sowie die dritte als Zusammenschluss anderer Therapiemodi (zweimal wöchentlich, viermal wöchentlich, Nachtdialyse). Es wurden dabei der Zeitpunkt der ersten Hämodialyse unter Angabe von Monat und Jahr festgehalten und anhand dessen die bisherige Dialysedauer in Monaten errechnet. Eine zwischenzeitliche Unterbrechung der Nierenersatztherapie – z. B. aufgrund erfolgreicher Nierentransplantation – wurde hierbei nicht berücksichtigt. Details zum jeweiligen Dialysat wurden dem aktuellsten Dialyseregime entnommen; dabei von Interesse die Elektrolyte Natrium, Kalzium und Bikarbonat sowie die zur Dialyse verwendete Antikoagulation. Zur Abschätzung der Therapieeffektivität wurde der zum Zeitpunkt der Untersuchung aktuellste Kt/V-Wert dokumentiert.

3.4 Langzeitblutdruckmessung und Pulswellenanalyse

3.4.1 Messgerät und -technik

Zur Erfassung der Blutdruck- und Pulswellendaten wurden vier Geräte vom Typ *Mobil-O-Graph 24h PWA Monitor* der Firma *I.E.M. (Stolberg, Deutschland)* verwendet. Als Zubehör wurden die passende Software (*HMS CS Version 4.0*), ein Maßband zur Messung der Oberarmumfangs, Oberarmmanschetten in den Größen S (20-24cm), M (24-32cm), L (32-38cm), XL (38-55cm), sowie entsprechende Akkuladegeräte mitgeliefert. Als Steuerungseinheit diente ein portabler PC der mittels *Bluetooth-USB-Stick* die Verbindung zu den Messgeräten herstellte.



Abb. 6: Mobil-O-Graph der Firma I.E.M

Die mittels des *Mobil-O-Graphen* erhobenen Daten basierten auf einer oszillometrischen Messung erfasst durch Drucksensoren in der zugehörigen Oberarmmanschette. Im Folgenden soll daher diese Messmethode etwas genauer beleuchtet werden

Grundlage der oszillometrischen Methode bildete die Aufzeichnung von Schwingungen, die auf der Bewegung der Gefäßwand durch den Auswurf des linken Ventrikels während der Systole beruhen [31, 32]. Ähnlich zu der Blutdruckmessung nach Riva-Rocci wurde auch hier der Druck der Oberarmmanschette zunächst auf supersystolische Werte (hier dann keine Schwingungen durch die Drucksensoren messbar) aufgepumpt und im Anschluss kontinuierlich bis auf einen Druckwert von 0 verringert. Die gemessenen Schwingungen wurden anhand ihres Amplitudenverlaufs bei stetig abnehmendem Manschettendruck

beurteilt, wodurch die einzelnen Parameter des peripheren Blutdrucks ermittelt werden konnten.

Zur vollständigen Erfassung der einzelnen Daten – periphere, zentrale Drücke sowie Pulswelle – waren zwei Messzyklen notwendig, die vom Gerät automatisiert gestartet wurden.

Der erste Zyklus ermittelte – wie oben bereits angedeutet – peripheren SBP und DBP. Dies erfolgte durch Beurteilung der Schwingungsamplitudenverlaufs algorithmisch unter abnehmenden Druckverhältnissen, um anhand Baseline und Steigung der Amplitudenspitzen SBP- und DBP-Werte zu generieren (siehe Abbildungen 7).

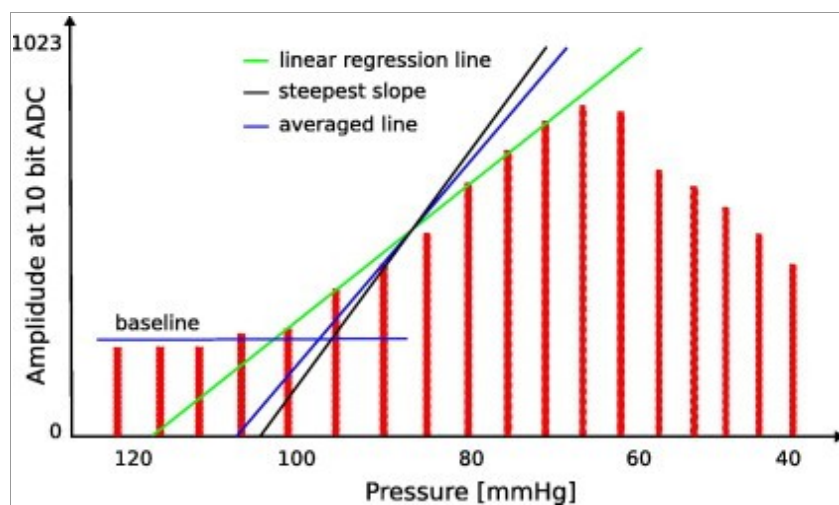


Abb. 7: Generierung von SBP und DBP anhand des Amplitudenverlaufs der Schwingungen [31].

Der zweite Zyklus diente der Aufzeichnung der brachialen Pulswelle. Hierbei wurde die Blutdruckmanschette auf das vorher gemessene diastolische Druckniveau aufgepumpt und eine Pulswellensequenz von 10 Wellen erfasst. Anschließend wurden die einzelnen Pulswellen gemittelt, um Artefakte zu verringern (siehe Abbildung 8). Die daraus generierte gemittelte Pulswelle wurde anhand einer Transferfunktion und unter Berücksichtigung von Alter, Körpergröße und -gewicht zu einer zentralen, an der herznahen Aorta wirksamen Pulswelle überführt. Basierend auf der zentralen Pulswelle und kalibriert durch die gemessenen peripheren Drücke konnten zentraler SBP, DBP, MBP, PP sowie AP und Alx errechnet werden.

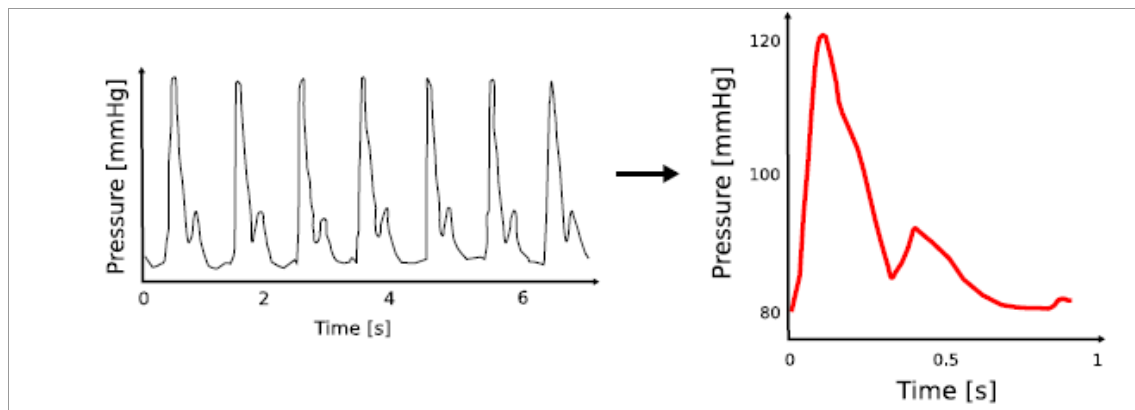


Abb. 8: Generierung einer gemittelten peripheren Pulswelle [31].

3.4.2 Vorbereitung und Ablauf der Messung

Die einzelnen Messungen wurden durch eine Gruppe aus sechs Personen erhoben. Um eine Beurteilung unter möglichst stabilen Verhältnissen zu gewährleisten und die Vergleichbarkeit zu erhöhen, war bei Patienten mit dreimal-wöchentlicher Dialyse ausschließlich das kurze Behandlungsintervall (Mittwoch bis Samstag) als Untersuchungszeitraum zulässig. Neben der Langzeit-Blutdruckmessung und Pulswellenanalyse wurden an jedem Patienten ergänzend eine Augenhintergrunduntersuchung, eine Langzeit-Elektrokardiographie (EKG), eine Blutentnahme sowie eine kognitive Testung durchgeführt, welche jedoch Gegenstand eigenständiger Dissertationen sind.

Für die Messung wurden neu aufgeladene Akkus verwendet. Vor Beginn der einzelnen Messeinheiten wurden die anamnestisch erfassten Patientendaten Name, Vorname, Geschlecht, Geburtsdatum, Körpergröße und aktuelles Körpergewicht anhand des portablen PC und der zugehörigen Software auf den Geräten gespeichert. Des Weiteren wurden das gewünschte Messprotokoll sowie Tag- und Nachtzeitintervalle festgelegt. Das gewählte Protokoll (hier Protokoll 11) beinhaltete pro Stunde vier Blutdruckmessungen am Tag, zwei Blutdruckmessungen in der Nacht. Im Anschluss an jede Blutdruckmessung erfolgte eine Pulswellenaufzeichnung. In der Regel wurde für das Tagintervall der Zeitraum von 7 Uhr bis 20:59 Uhr und dementsprechend für das Nachtintervall von 21:00 Uhr bis 6:59 Uhr gewählt. Individuelle Änderungen hierin waren möglich: Beginn und Ende des Tagfensters lagen allerdings spätestens bei 10 Uhr am Morgen und 24 Uhr am Abend. Blutdruckgrenzen konnten ebenfalls manuell eingegeben werden. In den vorliegenden Daten wurden die Grenzen auf tagsüber 135/85 mmHg, nachts 120/75 mmHg und gesamt 130/80 mmHg gesetzt.

Das Anlegen des vorbereiteten Gerätes erfolgte kurz nach Beginn der Hämodialysebehandlung. Zur Feststellung der passenden Manschettengröße wurde der

Oberarmumfang des jeweiligen Patienten gemessen. Die Manschette wurde in der Weise angelegt, dass der Markierungspfeil auf der vermuteten Position der A. brachialis zu liegen kam und der Druckschlauch kopfwärts um den Nacken des Patienten gelegt werden konnte. Dies sollte die Messqualität erhöhen, die Bewegungsfreiheit im Alltag möglichst wenig einschränken sowie die Wahrscheinlichkeit äußerer Kompressionen des Schlauchsystems verringern. Anschließend wurden Druckschlauch und Messgerät konnektiert und das Messprotokoll durch eine erste manuell ausgelöste Blutdruckmessung gestartet.

Jeder Patient wurde darüber aufgeklärt, wie häufig die Messungen pro Stunde stattfinden und das bei Problemen die Messung jederzeit durch Ausschalten oder Ablegen des Gerätes unterbrochen werden kann. Es wurde jedoch darauf hingewiesen, dass eine Dauer von annähernd 24h von diagnostischer Bedeutung sei.

Die angelegten Geräte wurden mittels zugehöriger Tasche und Schultergurt vom Patienten bei sich getragen und bei der nächsten Dialysebehandlung im Zentrum abgegeben. Dort wurden die gespeicherten Daten über die Bluetooth-Schnittstelle vom Messgerät auf den portablen PC übertragen und anschließend vom Messgerät gelöscht.

3.4.3 Erhobene Parameter

Aus der Messung mittels Mobil-O-Graph und der dazugehörigen Software resultierten folgende Blutdruckdaten: siehe Tabelle 1 bis 3.

Tab. 1.: Überblick peripherer Blutdruckdaten

24hSBP ¹	Mittelwert syst. Blutdruck 24h
24hDBP ¹	Mittelwert diast. Blutdruck 24h
24hMBP ¹	Mittelwert Mitteldruck 24h
24hPP ¹	Mittelwert Pulsdruck 24h
24hHF ²	Mittelwert Herzfrequenz 24h
TagSBP ¹	Mittelwert Tag syst. Blutdruck
TagDBP ¹	Mittelwert Tag diast. Blutdruck
TagMBP ¹	Mittelwert Tag Mitteldruck
TagPP ¹	Mittelwert Tag Pulsdruck
TagHF ²	Mittelwert Tag Herzfrequenz
NachtSBP ¹	Mittelwert Nacht syst. Blutdruck
NachtDBP ¹	Mittelwert Nacht diast. Blutdruck
NachtMBP ¹	Mittelwert Nacht Mitteldruck
NachtPP ¹	Mittelwert Nacht Pulsdruck

NachtHF ²	Mittelwert Nacht Herzfrequenz
SpitzeSBP ¹	Spitzenwert syst. Blutdruck
SpitzeDBP ¹	Spitzenwert diast. Blutdruck
NachtTagSBPRatio ³	Quotient Nacht zu Tag syst. Blutdruck
NachtTagDBPRatio ³	Quotient Nacht zu Tag diast. Blutdruck

Tab. 2.: Überblick zentraler Blutdruckdaten

24hcSBP ¹	Mittelwert zentraler syst. Blutdruck 24h
24hcDBP ¹	Mittelwert zentraler diast. Blutdruck 24h
24hcMBP ¹	Mittelwert zentraler Mitteldruck 24h
24hcPP ¹	Mittelwert zentraler Pulsdruck 24h
24hcHF ²	Mittelwert zentrale Herzfrequenz 24h
TagcSBP ¹	Mittelwert Tag zentraler syst. BD
TagcDBP ¹	Mittelwert Tag zentraler diast. BD
TagcMBP ¹	Mittelwert Tag zentraler MD
TagcPP ¹	Mittelwert Tag zentraler Pulsdruck
TagcHF ²	Mittelwert Tag zentrale Herzfrequenz
NachtcSBP ¹	Mittelwert Nacht zentraler syst. BD
NachtcDBP ¹	Mittelwert Nacht zentraler diast. BD
NachtcMBP ¹	Mittelwert Nacht zentraler MD
NachtcPP ¹	Mittelwert Nacht zentraler Pulsdruck
NachtcHF ²	Mittelwert Nacht zentrale Herzfrequenz
SpitzecSBP ¹	Spitze zentraler syst. BD
SpitzecDBP ¹	Spitze zentraler diast. BD
NachtTagcSBPRatio ³	Quotient Nacht zu Tag zentraler syst. BD
NachtTagcDBPRatio ³	Quotient Nacht zu Tag zentraler diast. BD

Tab. 3.: Überblick Pulswellenanalyse (PWA)

24hAix ³	MW Augmentationsindex 24h
24hAP ¹	MW Augmentationsdruck 24h
TagAix ³	MW Augmentationsindex Tag
TagAP ¹	MW Augmentationsdruck Tag
NachtAix ³	MW Augmentationsindex Nacht
NachtAP ¹	MW Augmentationsdruck Nacht

¹ in mmHg; ² in 1/min; ³ in Prozent

Hierbei wurden alle Daten durch die *HMS CS* Software generiert, mit Ausnahme der zentralen Mitteldruckdaten (gesamt, Tag, Nacht), der Nacht/Tag-Ratio (zentral, peripher) sowie der peripheren und zentralen Spitzendrücke (systolisch, diastolisch).

Die einzelnen MBP-Werte (in mmHg) wurden anhand des zentralen SBP und DBP durch folgende Gleichung ermittelt:

$$cMBP = cDBP + \frac{1}{3}(cSBP - cDBP)$$

Der Nacht/Tag-Ratio sowohl zentral als auch peripher lagen die Formeln

$$SBP - Ratio = \frac{NachtSBP}{TagSBP}$$

$$DBP - Ratio = \frac{NachtDBP}{TagDBP}$$

zugrunde.

Die peripheren und zentralen Spitzendrücke von SBP und DBP wurden manuell anhand der tabellarischen Aufstellung aller Einzelmessungen identifiziert.

Der Augmentationsindex wurde anhand der Software eigenständig ermittelt. Hierzu ergänzt der Hersteller, dass es sich um einen Augmentationsindex normiert auf eine Herzfrequenz von 75/min und handelt. Zur besseren Beurteilbarkeit wird darüber hinaus mit jeder Pulswellenanalyse (PWA) das zum untersuchten Patienten zugehörige 90%-Konfidenzintervall angegeben. Als Referenzgruppe diente dabei laut Hersteller das Patientenkollektiv der *CAFE-Studie* [20]. Zur Veranschaulichung des Augmentationsindex folgende Gleichung:

$$AIx = \frac{AP}{PP}$$

4. Ergebnisse

An der Studie nahmen insgesamt 246 chronisch dialysepflichtige Patienten aus acht unterschiedlichen Dialysezentren und Kliniken teil. Die Beschreibung des untersuchten Patientenkollektivs beruhte dabei auf den üblichen Methoden deskriptiver Statistik. Zur Darstellung quantitativer Daten dienten Mittelwert und Standardabweichung (SD), sofern diese normal verteilt waren. Zur Prüfung auf Normalverteilung wurden Histogramme und dazugehörige Verteilungskurven erstellt. Bei nicht normal verteilten Daten wurden Median, 25. und 75. Perzentil sowie gegebenenfalls Minimum und Maximum angegeben. Um qualitative Daten zu veranschaulichen, fanden Anzahl und prozentualer Anteil Anwendung. Histogramm und Boxplot wurden zur graphischen Darstellung von Variablenverteilungen verwendet.

Die Untersuchung auf signifikante Zusammenhänge erfolgte mittels zweiseitiger Korrelationsanalyse unter Anwendung des Spearman Korrelationskoeffizienten (KK).

Für Mittelwertvergleich und Varianzanalyse wurde bei zwei zu untersuchenden Gruppen der T-Test bei unabhängigen Stichproben verwendet. Erfolgte die Prüfung auf signifikante Unterschiede an mehr als zwei Gruppen, fiel die Wahl auf einen einfaktoriellem ANOVA-Test mit Post-Hoc-Mehrfachvergleichstest nach Bonferroni, bei rein kategorialen Variablen auf den Chi-Quadrat-Test. Säulen- und Liniendiagramme dienten zur graphischen Veranschaulichung vorhandener Differenzen zwischen den einzelnen Untergruppen hinsichtlich der untersuchten Merkmale.

Sollte ein Vergleich korrespondierender Variablen innerhalb einer Gruppe durchgeführt werden, lag der Analyse der T-Test bei gepaarten Stichproben zugrunde.

Die Signifikanzgrenze (p) wurde bei allen durchgeführten statistischen Methoden auf $<0,05$ festgelegt.

4.1 Das Patientenkollektiv

4.2.1 Basisdaten

Das untersuchte Patientenkollektiv weist eine Geschlechterverteilung von 66 Prozent (162) männlichen und 34 Prozent (84) weiblichen Teilnehmern auf bei einem durchschnittlichen Alter von 63,8 (SD 15,7) Jahren und einem mittleren BMI von 26,2 (SD 5,6).

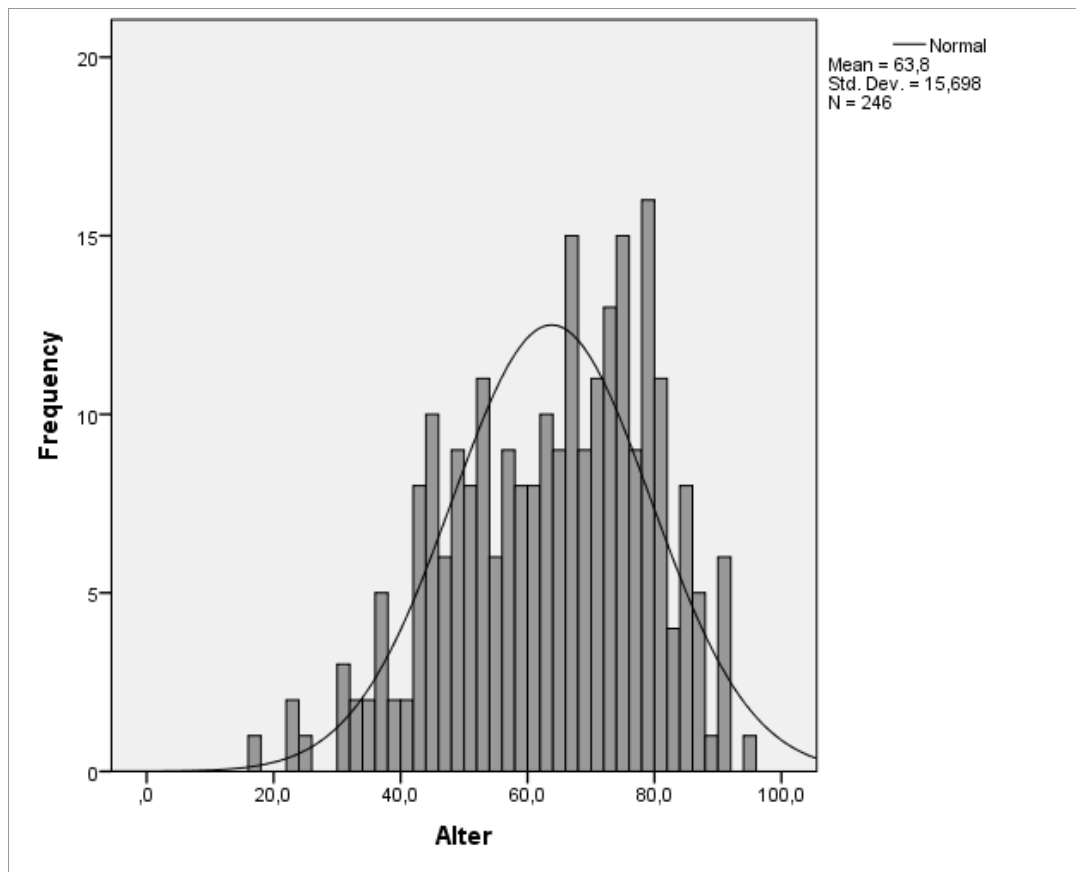


Abb. 9: Altersverteilung in der Gesamtpopulation

4.2.2 Vorerkrankungen und Risikofaktoren

Im Hinblick auf die zugrundliegende Erkrankung ist die diabetische Nephropathie mit 19,8 Prozent häufigste bekannte Ursache der terminalen Niereninsuffizienz im Gesamtkollektiv, davon 76,2 Prozent der Typ-II-Diabetes-mellitus. Zu den häufigeren Grunderkrankungen zählen außerdem die Gruppe der Glomerulonephritiden (19,0%), die arterielle Hypertonie (13,9%) sowie hereditäre Nierenerkrankungen (13,1%). Es folgen Systemerkrankungen (5,1%), Nierenerkrankungen infektiöser Ursache (3,4%), postoperative Nierenschädigungen (3,4%) sowie mit einem sehr geringen Prozentsatz maligne Nierenerkrankung (0,8%) und lymphoproliferative Erkrankung (0,4%). Bei 20,3 Prozent des untersuchten Patientenkollektivs konnte keine Aussage bezüglich der Genese der Niereninsuffizienz getroffen werden.

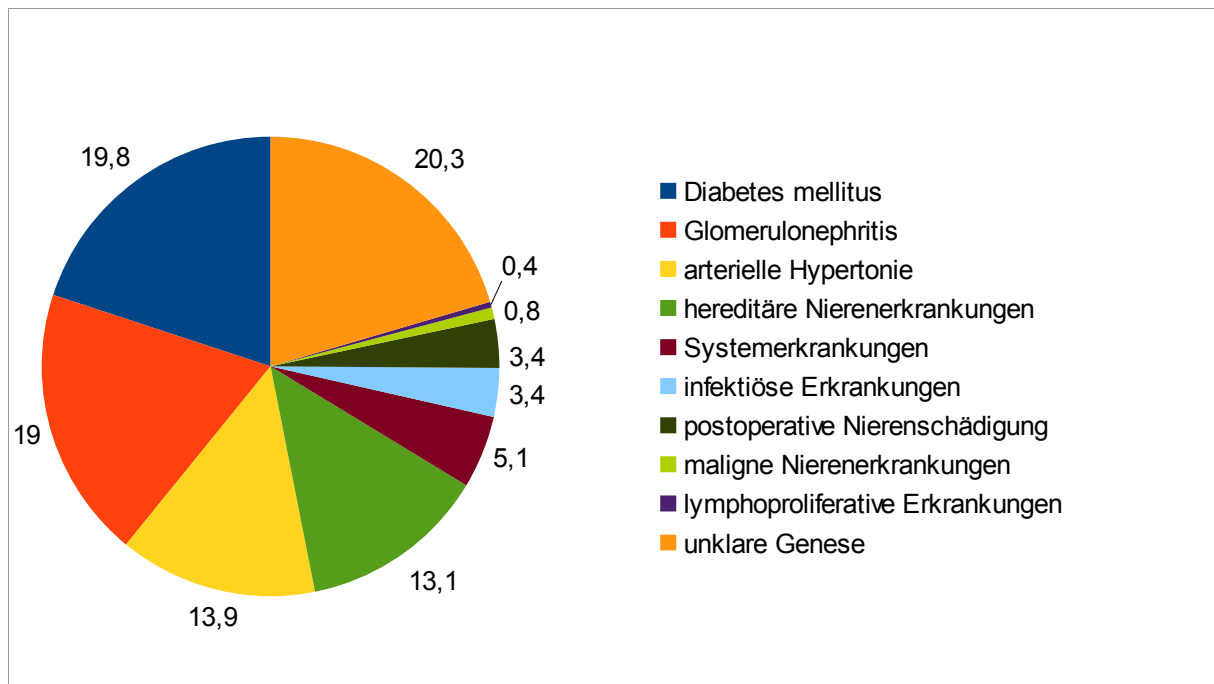


Abb. 10: Verteilung der Grunderkrankungen nach ihrer prozentualen Häufigkeit

Hinsichtlich traditioneller kardiovaskulärer Risikofaktoren bildet die arterielle Hypertonie mit einer Häufigkeit von 79,3 Prozent die häufigste Nebendiagnose. Eine Hypercholesterinämie liegt bei 46,7 Prozent der Patienten vor, Übergewicht (BMI >24,9) bei 45,3 Prozent. Obwohl die häufigste Grunderkrankung, findet sich die Diagnose Diabetes mellitus lediglich bei 33,1 Prozent der eingeschlossenen Fälle, dabei deutlich dominierend der Typ II (84,8%) gegenüber dem Typ I (13,9%) und dem steroidinduzierten Diabetes mellitus (1,3%). Ein gesicherter Nikotinabusus – aktuell oder in der Vergangenheit – ist bei 21,3 Prozent anamnestisch zu erheben. In Summe mit minimal 0 bis maximal 5 Punkte weisen knapp Dreiviertel der Patienten (72,8%) mehr als zwei Risikofaktoren auf, die genauere Verteilung ersichtlich im unten abgebildeten Histogramm (Abbildung 11).

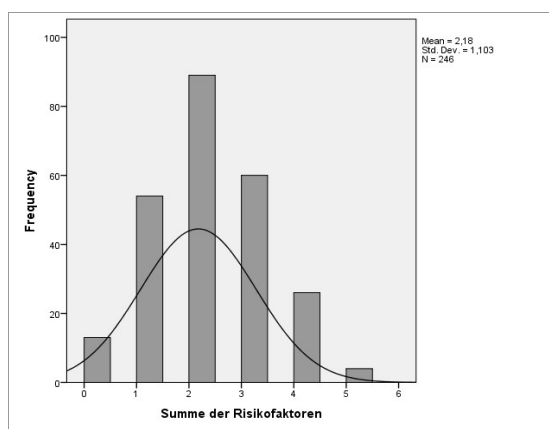


Abb. 11: Verteilung der Risikofaktoren

Bereits manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen in Form einer diagnostizierten KHK oder pAVK liegen bei 32,1 Prozent vor. Dabei zeigt sich Erstere deutlich häufiger (26,8% des Gesamtkollektivs) gegenüber Zweitgenannter (14,2% des Gesamtkollektivs). 24,7 Prozent der kardiovaskulär Vorerkrankten leiden unter beiden Diagnosen.

4.2.3 Medikation

Bezüglich der zum Zeitpunkt der Datenerhebung bestehenden Blutdruckmedikation befinden sich 216 Patienten (88,5%) in medikamentöser antihypertensiver Behandlung. 21 Patienten werden mit blutdrucksenkenden Substanzen behandelt, ohne dass eine arterielle Hypertonie als Diagnose dokumentiert ist; vermutlich darin begründet, dass es gerade für Diuretika und Beta-Blocker neben der Blutdruckeinstellung noch weitere Indikationen gibt. Beta-Blocker werden mit 61,9 Prozent am häufigsten eingesetzt. Es folgen Diuretika (59,8%), Kalzium-Kanal-Blocker (38,1%), ACE-Hemmer (37,7%), Angiotensin-Antagonisten (15,6%) und Vasodilatoren (12,7%). Bei 10,2 Prozent werden neben den genannten Medikamentengruppen andere Antihypertensiva allein oder in Kombination verwendet. Am häufigsten (29,2%) wird eine Kombination aus zwei unterschiedlichen Substanzklassen zur Blutdrucksenkung eingesetzt. 74,6 Prozent der Therapieregime bestehen aus ein bis drei Medikamenten.

Ein vorliegender Diabetes mellitus wird bei 76,3 Prozent der Patienten mit Insulinderivaten behandelt. Nur 20,3 Prozent erhalten eine orale Antidiabetika zur Blutzuckereinstellung. Bei 3,4 Prozent ist eine Kombination aus oraler Medikation und Insulin notwendig.

4.2.4 Laborparameter

Die folgende Darstellung der erhobenen Laborparameter beruht, wie oben bereits dargelegt, auf den quartalsbezogenen Routinelaboruntersuchungen der einzelnen Dialysezentren, wobei von Zentrum zu Zentrum unterschiedliche Parameter zur Kontrolle herangezogen wurden. Lediglich die aktuellste Laboruntersuchung wird für die folgende Analyse verwendet. Aus genannten Gründen ist daher nicht jeder Parameter bei jedem Patienten verfügbar. Einen Überblick über die Verteilung relevanter Laborwerte bieten Tabellen 4 bis 9.

Tab. 4.: Elektrolyte

	Männlich	Weiblich	Gesamt
Natrium (mmol/l)	138 ± 4	138 ± 4	138 ± 4
Kalium (mmol/l)	5,2 ± 0,8	5,2 ± 0,8	5,2 ± 0,8

	Männlich	Weiblich	Gesamt
Kalzium (mmol/l)	2,31 ± 0,47	2,28 ± 0,37	2,30 ± 0,44
Chlorid (mmol/l)	100 ± 5	105 ± 0	101 ± 5
Bikarbonat (mmol/l)	21,5 ± 3,8	22,1 ± 2,4	21,7 ± 3,3
Phosphat (mmol/l)	4,1 (1,8; 5,9)	3,9 (1,9; 5,9)	4,1 (1,8; 5,8)

Tab. 5: Nierenretentionsparameter und Leberwerte

	Männlich	Weiblich	Gesamt
Kreatinin (mg/dl)	8,6 ± 3,3	8,2 ± 2,3	8,5 ± 3,0
BUN (mg/dl)	69 ± 24	69 ± 20	69 ± 23
GOT, AST (U/l)	19 ± 8	22 ± 13	20 ± 10
GPT, ALT (U/l)	21 ± 14	19 ± 13	20 ± 14

Tab. 6: Blutfettwerte und HbA1c

	Männlich	Weiblich	Gesamt
Gesamtcholesterin (mg/dl)	172 ± 44	193 ± 43	179 ± 44
HDL (mg/dl)	41 ± 12	51 ± 15	45 ± 14
LDL (mg/dl)	113 ± 33	125 ± 33	117 ± 34
Triglyceride (mg/dl)	204 ± 130	171 ± 83	193 ± 117
HbA1c (%)	6,2 ± 1,0	6,1 ± 1,1	6,2 ± 1,0

Tab. 7.: Proteine und Eisenstoffwechsel

	Männlich	Weiblich	Gesamt
Gesamtprotein (g/dl)	6,7 ± 0,5	6,3 ± 0,6	6,6 ± 0,6
Albumin (g/dl)	4,0 ± 0,6	4,0 ± 0,7	4,0 ± 0,6
Eisen (µg/dl)	77 ± 61	73 ± 39	76 ± 54
Transferrinsättigung (%)	28 ± 12	30 ± 15	28 ± 13
Ferritin (µg/dl)	713 (343; 950)	837 (571; 1189)	766 (385; 1057)
Transferrin (mg/dl)	186 ± 35	173 ± 31	182 ± 34

Tab. 8: Parathormon und CRP

	Männlich	Weiblich	Gesamt
Intaktes PTH (pg/ml)	249,5 (145,7; 369,0)	231,9 (100,3; 447,4)	242,5 (122,9; 398,6)
CRP (mg/dl)	0,8 (0,3; 3,0)	0,5 (0,3; 2,0)	0,7 (0,3; 2,8)

Tab. 9: Hämatologie

	Männlich	Weiblich	Gesamt
Hämoglobin (g/dl)	12 ± 1,2	12,1 ± 3,0	12,0 ± 2,0
Leukozyten (1000/µl)	6,81 ± 2,00	6,99 ± 2,76	6,87 ± 2,28
Thrombozyten (1000/µl)	213 ± 75	214 ± 65	213 ± 72

4.2.5 Dialyseform und -parameter

89,8 Prozent (221) des Patientenkollektivs nehmen eine dreimal wöchentliche Hämodialysebehandlung wahr, wovon 70,6 Prozent (156) montags, mittwochs, freitags und 29,4 Prozent (65) dienstags, donnerstags, samstags gewählt haben. Ein kleiner Teil wird durch andere Therapiemodi behandelt, nämlich Nachtdialyse zu 6,1 Prozent (15), zweimal wöchentlich zu 3,7 Prozent (9) und viermal wöchentliche Dialyse zu 0,4 Prozent (1).

Die Dialysedauer liegt durchschnittlich bei 69 Monaten, zeigt sich allerdings nicht als normal verteilt (siehe Tabelle 10).

Tab. 10: Verteilung der Dialysedauer in Monaten

	Median	Minimum	Maximum	25. Perzentile	75. Perzentile
Männer	43	1	433	21	78
Frauen	55	3	476	24	107
Gesamt	47	1	476	22	80

Heparin ist in 85,8 Prozent der Fälle (188) das am breitesten eingesetzte Antikoagulanz. Niedermolekulare Heparine finden bei 14,2 Prozent (31) der Patienten Anwendung.

Tabelle 11 zeigt die durchschnittlichen Konzentrationen der Elektrolyte Natrium, Kalzium und Bikarbonat in der Dialyseflüssigkeit.

Tab 11: Dialysatkonzentrationen

Natrium (mmol/l)	138 ± 9
Kalzium (mmol/l)	1,29 ± 0,15
Bikarbonat (mmol/l)	31 ± 4

Zur Effektivitätsprüfung der durchgeführten Dialysebehandlung dient auch in dieser Arbeit der Parameter Kt/V. Im Mittel liegt dieser beim männlichen Kollektiv bei 1,48 ± SD 0,24, beim weiblichen bei 1,65 ± SD 0,26 und insgesamt bei 1,54 ± SD 0,26.

4.3 Langzeitblutdruckmessung

4.3.1 Periphere Blutdruckdaten

Von den 246 eingeschlossenen Fällen gelang bei 211 Patienten (85,7%) eine Langzeitaufzeichnung der peripheren Blutdruckdaten, davon 66,1 Prozent männlich und 33,9 Prozent weiblich. Bei 19 der 211 Patienten (7,7% des Gesamtkollektivs) konnte nur das Tagesintervall erfasst werden. Zur Übersicht über die Verteilung der peripheren Blutdruckdaten siehe Tabelle 12.

Tab. 12: periphere Blutdruckdaten

	Männlich	Weiblich	Gesamt
24hSBP	123 ± 15	125 ± 17	124 ± 15
24hDBP	75 ± 10	72 ± 12	74 ± 11
24hPP	48 ± 11	53 ± 12	49 ± 12
TagSBP	124 ± 15	126 ± 17	125 ± 16
TagDBP	77 ± 11	73 ± 12	75 ± 11
TagPP	48 ± 11	53 ± 12	50 ± 12
NachtSBP	120 ± 16	123 ± 18	121 ± 17
NachtDBP	72 ± 11	70 ± 13	72 ± 12
NachtPP	48 ± 13	53 ± 13	50 ± 13
SpitzeSBP	158 (148; 170)	170 (149; 186)	159 (148;174)
SpitzeDBP	98 (89; 108)	98 (87; 113)	98 (87; 110)

Bivariate Korrelationen:

Zunächst werden periphere Blutdruckdaten auf signifikante Zusammenhänge mit traditionellen Kriterien wie Alter, BMI und Dialysedauer, untersucht.

Es zeigen sich hoch signifikante (p-Wert 0,000) Korrelationen von Patientenalter zu diastolischen Blutdruckdaten und ermittelten Pulsdrücken sowohl für das gesamte Messfenster als auch für Tages- und Nachtintervalle getrennt. Mit zunehmendem Alter sinkt dabei der diastolische Druck (KK -0,394 bis -0,431), während der Pulsdruck steigt (KK 0,442 bis 0,461). Passend dazu verhält sich die diastolische Blutdruckspitze ebenfalls negativ zum Patientenalter (KK -0,291; p < 0,000). Darüber hinaus korreliert der arteriellen Mitteldruck in negativer Weise mit dem Alter, der Trend ist allerdings im Vergleich zur Diastole etwas geringer ausgeprägt (KK – 0,154 bis -0,200; p 0,033 bis 0,003). Hinsichtlich des kalkulierten

BMI ergibt sich ein ähnliches Bild: Wieder präsentieren diastolische Werte (KK -0,184 bis -0,201; p 0,007 bis 0,003) einen signifikant negativen, der Pulsdruck (KK 0,167 bis 0,188; p 0,006 bis 0,015) einen signifikant positiven Zusammenhang. In Bezug auf die Dialysedauer zeigt sich, dass je länger ein Patient mit Hämodialyse behandelt wird, desto geringer sein peripherer Pulsdruck im Gesamt- und Tageszeitintervall ausgeprägt ist (KK -0,176 und -0,167; p 0,012 und 0,017).

Bereits etablierte Laborparameter zur kardiovaskulären Risikoabschätzung, dazu gehörend CRP, Cholesterin, LDL, HDL und HbA1c, werden ebenfalls auf ihre Beziehung zur peripheren Blutdrucksituation von Dialysepatienten hin untersucht. Lediglich CRP- und HbA1c-Spiegel weisen gering ausgeprägte Zusammenhänge mit peripheren Blutdruckwerten auf: das CRP mit der peripher diastolischen Blutdruckspitze (KK -0,193; p 0,022), das HbA1c mit der diastolischen Nacht-Tag-Ratio (KK -0,224; p 0,042).

Tabelle 13 gibt Aufschluss über relevante Beobachtungen in Bezug auf das Verhalten nieren- und dialysespezifische Parameter (Kreatinin, Kt/V, iPTH) hinsichtlich Blutdrucksituation des peripheren Gefäßsystems. Bei der Analyse des Kt/V ergibt sich keine signifikante Korrelation, was der Übersichtlichkeit halber nicht in der Tabelle angegeben ist.

Tab. 13: Korrelationen peripherer Blutdruck zu Kreatinin und iPTH

	Kreatinin		iPTH	
	KK	p	KK	p
24hDBP	0,271	<0,001	0,178	0,028
TagDBP	0,264	<0,001	0,183	0,024
NachtDBP	0,209	0,004	-	-
24hMBP	-	-	0,160	0,049
TagMBP	-	-	0,183	0,024
24hPP	-0,350	<0,001	-	-
TagPP	-0,327	<0,001	-	-
NachtPP	-0,302	<0,001	-	-
SpitzeDBP	-	-	0,240	0,003

KK: Korrelationskoeffizient nach Spearman; p: Signifikanz; fett gedruckte Werte weisen eine ausgeprägte Korrelation (KK > 0,2 oder < -0,2) in Kombination mit hoher Signifikanz (p < 0,01) auf.

Varianzanalyse:

Um den Einfluss einzelner Charakteristika auf die periphere Hämodynamik zu überprüfen, wird das Gesamtkollektiv in Subpopulationen aufgeteilt. Wie zu Beginn der

Ergebnispräsentation bereits erwähnt wird dabei zwischen zwei unterschiedlichen Analyseverfahren unterschieden: erstens der T-Test bei unabhängigen Stichproben, welcher Merkmale untersucht, die stets zur Bildung zweier Untergruppen führen (Gruppe 1: Eigenschaft vorhanden vs. Gruppe 2: Eigenschaft nicht vorhanden) und zweitens die einfaktoriellen ANOVA-Analyse, um Unterschiede zwischen mehr als zwei Untergruppen nach zu weisen.

Anfangen mit der jeweils vorliegenden Grunderkrankung erfolgt dementsprechend die Analyse an neun Untergruppen. Dazu gehören die Diagnosen Diabetes mellitus (43 Patienten), arterielle Hypertonie (31), Glomerulonephritis (37), Systemerkrankung (11), infektiöse Erkrankungen (5), hereditäre Leiden (32), Refluxnephropathien (4) sowie unklare (36) und sonstige Ursachen (5). Es finden sich keine signifikanten Differenzen beim Vergleich der einzelnen Grunderkrankungen.

Hinsichtlich Geschlecht ergeben sich folgende Sachverhalte: Bei den weiblichen Teilnehmern befindet sich der diastolische Druck für das Tages- und Gesamtintervall auf einem niedrigeren Blutdruckniveau im Vergleich zu den männlichen Studienteilnehmern. Der Unterschied beträgt dabei durchschnittlich 3,44 mmHg für das Gesamt- und 3,92 für das Tagesmessfenster. Zudem erreicht der Pulsdruck männlicher Probanden einen niedrigeren Wert im Vergleich zum weiblichen Kollektiv mit einer Differenz von 4,99 mmHg tagsüber, 5,1 mmHg in der Nacht und 5,16 mmHg im Gesamtintervall. Auch der systolische Spitzenwert erweist sich bei den Männern um 7,53 mmHg niedriger als bei den Frauen.

In Ergänzung zu den bereits durch die Korrelationsanalyse festgestellten signifikanten Zusammenhängen zwischen Alter und peripherer Blutdrucklage erfolgt zudem ein Gruppenvergleich, bei dem eine Einteilung des Patientenkollektiv in vier Altersgruppen vorgenommen wird. Gruppe 1 beinhaltet Patienten bis einschließlich 25 Jahren, Gruppe 2 Patienten im Alter von 26 bis 50 Jahren, Patienten von 51 bis 75 Jahren bilden Gruppe 3 und Patienten älter als 75 Gruppe 4. Signifikante Unterschiede schlagen sich auch hier bei den diastolischen Daten und dem Pulsdruck nieder. Es wird deutlich, dass Patienten mit über 75 Jahren im Vergleich zu allen anderen Altersgruppen ein signifikant niedrigeres diastolisches Blutdruckniveau aufweisen (siehe Abbildung 12). Der Pulsdruck zeigt dementsprechend wieder ein entgegengesetztes Verhalten, signifikant allerdings nur bei Gruppen 2, 3 und 4. Patienten zwischen 25 und 50 Jahren erreichen zudem einen signifikant höheren diastolischen Spitzendruck gegenüber Patienten über 75.

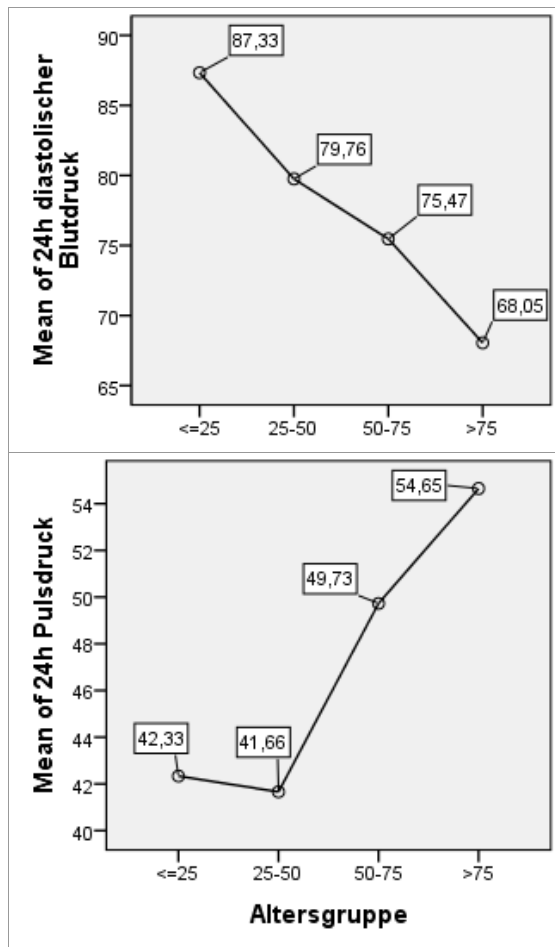


Abb. 12: Mittelwerte der peripheren diastolischen Blutdruck- (oben) und Pulsdruckwerte (unten) über 24 Stunden im Vergleich der einzelnen Altersgruppen

Zur besseren Vergleichbarkeit mit aktueller Literatur erfolgt darüber hinaus eine weitere Gegenüberstellung mit feinerer Altersabstufung, sodass sich nun 8 Untergruppen ergeben (Gruppe 1: unter 20 Jahren; Gruppe 2: 20 bis 29; Gruppe 3: 30 bis 39; Gruppe 4: 40 bis 49; Gruppe 5: 50 bis 59; Gruppe 6: 60 bis 69; Gruppe 7: 70 bis 79; Gruppe 8: älter als 80). Für die folgende ANOVA-Analyse muss allerdings Gruppe 1 ausgeschlossen werden, da sie nur aus einem Patienten besteht und eine Post-Hoc-Untersuchung dadurch nicht möglich ist. Analog zum ersten Altersgruppenvergleich finden sich nur bei Diastolen- und Pulsdruckwerten signifikante Unterschiede (siehe Tab. 14 und Abb. 16). Große Unterschiede zeichnen sich zwischen Patienten älter als 80 Jahre gegenüber Patienten jüngerer Altersgruppen ab. Auffällig ist, dass sich maximale Differenzen im Pulsdruckprofil vor allem nachts abbilden.

Tab. 14: periphere Diastolen- und Pulsdruckwerte im detaillierten Altersgruppenvergleich

Gruppe	Vergleich zu	24hDBP		TagDBP		NachtDBP	
		Diff.	p	Diff.	p	Diff.	p
7	3	-10,290	0,020	-10,538	0,023	-	-

	4	-10,367	<0,001	-9,885	0,002	-11,274	0,001
	5	-7,424	0,015	-7,794	0,013	-	-
	6	-6,418	0,028	-6,761	0,024	-	-
8	3	-13,074	0,002	-13,438	0,003	-11,019	0,081
	4	-13,151	<0,001	-12,785	<0,001	-13,692	<0,001
	5	-10,208	0,001	-10,694	0,001	-8,852	0,047
	6	-9,201	0,002	-9,661	0,002	-8,291	0,050

Gruppe	Vergleich zu	24hPP		TagPP		NachtPP	
		Diff.	p	Diff.	p	Diff.	p
6	4	7,778	0,066	7,836	0,070	-	-
7	3	11,529	0,010	10,613	0,032	14,656	0,003
	4	11,452	<0,001	11,113	<0,001	12,266	0,001
8	3	15,649	<0,001	14,690	0,001	18,417	<0,001
	4	15,572	<0,001	15,196	<0,001	16,027	<0,001
	5	9,827	0,006	9,120	0,018	9,441	0,057
	6	7,794	0,042	7,254	0,083	8,813	0,062

Diff.: Differenz; p: Signifikanz; fettgedruckt sind Differenzen mit einem p-Wert < 0,01. Negative Vorzeichen bedeuten niedrigere Werte für die primär gewählte Altersgruppe im Vergleich zur Zweitgenannten.

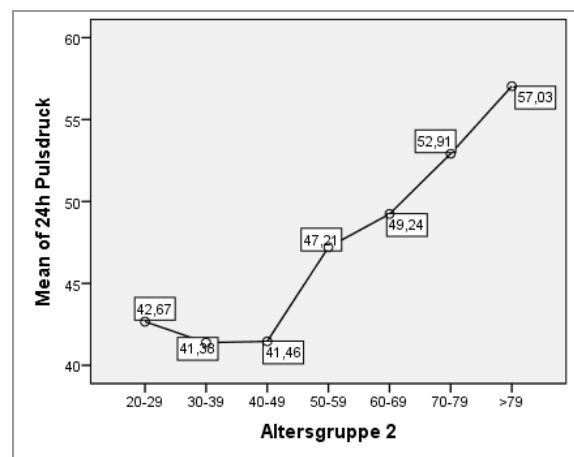
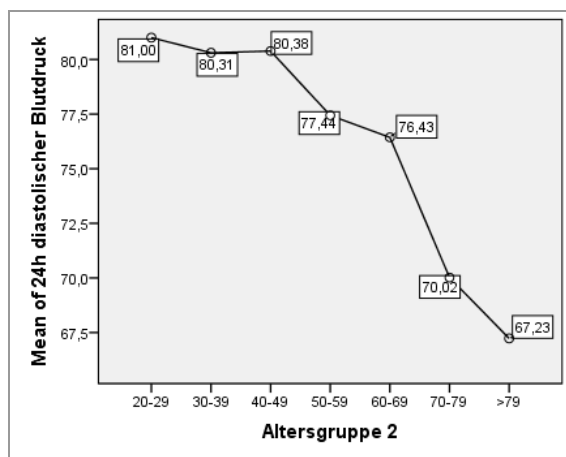


Abb. 13: Mittelwerte des diastolischen Blutdruck (links) und des Pulsdruck (rechts) über 24 Stunden im Vergleich einzelner Altersgruppen.

Weiterhin wird das Gesamtkollektiv hinsichtlich traditioneller kardiovaskulärer Risikofaktoren in Untergruppen mit und ohne bekanntes Risiko eingeteilt:

Die Analyse bezogen auf das Vorliegen von Übergewicht ($\text{BMI} \geq 25$) zeigt ein niedrigeres diastolisches Blutdruckniveau in allen Messintervallen für übergewichtige im Vergleich zu normal- oder untergewichtigen Dialysepatienten (Differenz 4,48 bis 4,70 mmHg). Ebenfalls der mittlere Blutdruck erweist sich als niedriger, allerdings nur signifikant im Gesamt- und Nachtfenster (Differenz 3,62 und 3,93 mmHg). Es erfolgt weiterhin eine Einteilung in fünf Gewichtsklassen nach den üblichen Grenzwerten: $\text{BMI} < 19$ Untergewicht, BMI 19 bis 24,9 Normalgewicht, BMI 25 bis 29,9 Übergewicht, BMI 30 bis 39,9 Adipositas Grad I und $\text{BMI} > 40$ Adipositas Grad II. Wieder liegt der Fokus auf den diastolischen Blutdruckwerten, die beim Vergleich zwischen Normalgewichtigen und Patienten mit Adipositas Grad I signifikante Differenzen für die gesamte Messperiode ergeben. Patienten mit einem BMI zwischen 30 und 39,9 haben dabei einen ca. 6 mmHg niedrigeren diastolischen Blutdruck (p 0,017). Ein korrespondierendes Verhalten des Pulsdruckes lässt sich allerdings nicht nachweisen.

Der Vergleich von Rauchern zu Nicht-Rauchern ergibt keine signifikanten Unterschiede in deren peripheren Blutdruckdaten.

Patienten mit bekannter Hypercholesterinämie weisen im Vergleich zu Patienten ohne diagnostizierte Fettstoffwechselstörung einen erhöhten Pulsdruckgesamt- und Tagesmittelwert (Differenz 3,65 und 3,81 mmHg) auf. Der diastolische Druck für das gesamte Messintervall scheint bei vorliegender Hypercholesterinämie leicht niedriger angesiedelt zu sein (Differenz 2,91 mmHg).

Liegt bereits eine arterielle Hypertonie vor, zeichnen sich die Unterschiede zu nicht-hypertensiven Dialysepatienten vor allem auf systolischer Ebene und beim Pulsdruck ab. Systolischer Tag- und Spitzendruck erweisen sich hierbei als signifikant höher mit einer Differenz von 5,24 bzw. 7,01 mmHg, wie auch der Pulsdruck über 24 Stunden und am Tag (Differenz 4,59 und 4,50 mmHg). Die Dokumentation der individuellen Medikamentenpläne ermöglicht zusätzlich die Unterscheidung der medikamentösen antihypertensiven Therapie und ihren Effekt auf die periphere Blutdrucklage. Dabei wird zwischen den in Tabelle 15 angeführten Pharmaka-Gruppen differenziert. Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten zählen, obwohl nicht aufgelistet, ebenfalls zu den erfragten Medikamentenklassen. Allerdings zeigt sich hierbei lediglich beim systolischen Spitzenwert ein signifikanter Unterschied mit einer Differenz von 13,64 mmHg (p 0,005).

Tab. 15: Unterschiede in der peripheren Blutdrucksituation abhängig von der verwendeten antihypertensiven Therapie.

	ACE-Hemmer		CCB		Vasodilatator		β-Blocker		Diuretika	
	Diff.	p	Diff.	p	Diff.	p	Diff.	p	Diff.	p
24hSBP	8,060	0	12,070	<0,001	14,570	<0,001	-	-	7,330	0,001
TagSBP	8,780	<0,001	12,540	<0,001	14,640	<0,001	-	-	7,990	<0,001
NachtSBP	6,030	0,014	10,320	<0,001	15,790	<0,001	-	-	6,260	0,011
24hDBP	-	-	6,800	<0,001	-	-	-	-	-	-
TagDBP	3,420	0,032	7,120	<0,001	-	-	-	-	-	-
NachtDBP	-	-	5,800	0,001	-	-	-	-	-	-
24hMBP	5,770	0,001	9,140	<0,001	9,190	<0,001	-	-	-	-
TagMBP	7,590	<0,001	10,710	<0,001	8,250	0,004	-	-	-	-
Nacht MBP	3,980	0,036	7,740	<0,001	10,090	<0,001	-	-	-	-
24hPP	5,210	0,001	5,230	0,001	11,470	<0,001	3,820	0,022	7,740	<0,001
TagPP	5,220	0,001	5,250	0,001	11,440	<0,001	3,410	0,042	8,030	<0,001
NachtPP	5,610	0,003	5,260	0,006	13,980	<0,001	-	-	6,800	<0,001
SpitzeSBP	9,260	0,009	12,980	<0,001	18,700	<0,001	8,550	0,019	9,890	0,006
SpitzeDBP	-	-	6,430	0,003	-	-	-	-	-	-
NachtTagD BPRatio	-0,030	0,031	-	-	-	-	-	-	-	-

CCB: Kalzium-Kanal-Blocker; Diff.: Differenz in mmHg, bei positivem Vorzeichen sind Werte unter Medikamenteneinnahme um die angegebene Differenz höher als ohne Einnahme; p: Signifikanz; fettgedruckt sind hochsignifikante Unterschiede ($p < 0,01$).

Zu den klassischen kardiovaskulären Risikofaktor gilt darüber hinaus das Vorliegen eines Diabetes mellitus, weshalb an dieser Stelle das Gesamtkollektiv auf signifikante Unterschiede zwischen Diabeteskranken (81 Fälle; 33,1%) und Patienten ohne diagnostizierte Diabeteserkrankung (164 Fälle, 66,9%) geprüft wird. Es stellt sich heraus, dass dialysepflichtige Diabetiker im Vergleich zu Nicht-Diabetikern einen signifikant niedrigeren diastolischen (Differenz -4,436 bis -5,186 mmHg; p 0,003 bis 0,006) sowie höheren Pulsdruck (Differenz 4,875 bis 5,256 mmHg; p 0,002 bis 0,007) in allen Messintervallen aufweisen. Dieser Trend lässt sich ebenfalls in der diastolischen Blutdruckspitze erkennen, allerdings geringer ausgeprägt und nur an der Grenze zur Signifikanz.

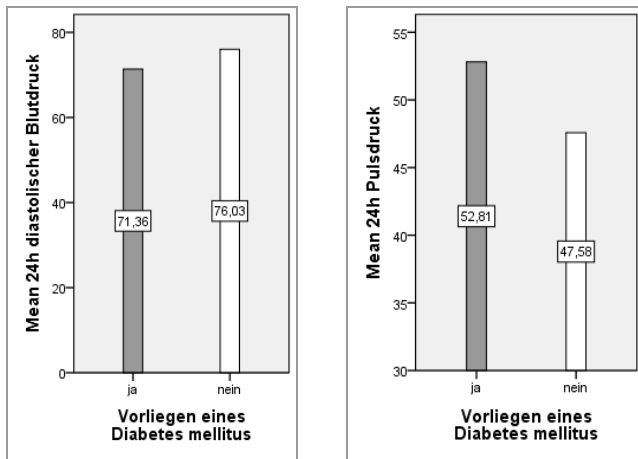


Abb. 14: Vergleich von Diabeteskranken und – gesunden. Links: diastolischer Blutdruck im Mittel über 24h; p 0,003 . Rechts: Mittlerer Pulsdruck über 24h; p 0,002.

Unterschied man den zugrundeliegenden Typ der Diabeteserkrankung, präsentieren sich folgende Ergebnisse: Vor allem systolische und mittlere arterielle Drücke eröffnen deutliche Differenzen, wenn Patienten mit Diabetes Typ I (11 Fälle; 13,9%) mit jenen vom Typ II (67 Fälle, 84,8%) verglichen werden. Beide Parameter befinden sich beim Typ-I-Diabeteskranken auf einem deutlich höheren Blutdruckniveau gegenüber Typ-II-Diabeteskranken (SBP: Differenz 12,71 bis 15,48 mmHg; p 0,006 bis 0,040; MBP: Differenz 10,24 bis 12,62 mmHg; p 0,002 bis 0,018). Auch die diastolischen Werte sind für das 24-Stunden und das Tagesintervall signifikant höher angesiedelt (Differenz 9,24 und 9,52 mmHg; p 0,008 und 0,007). Die Blutdruckspitzen erweisen sich sowohl in der Systole als auch in der Diastole bei Typ-I-Diabetes als deutlich ausgeprägter mit einer Differenz 22,09 mmHg systolisch und 13,71 mmHg diastolisch (p 0,013 und 0,007).

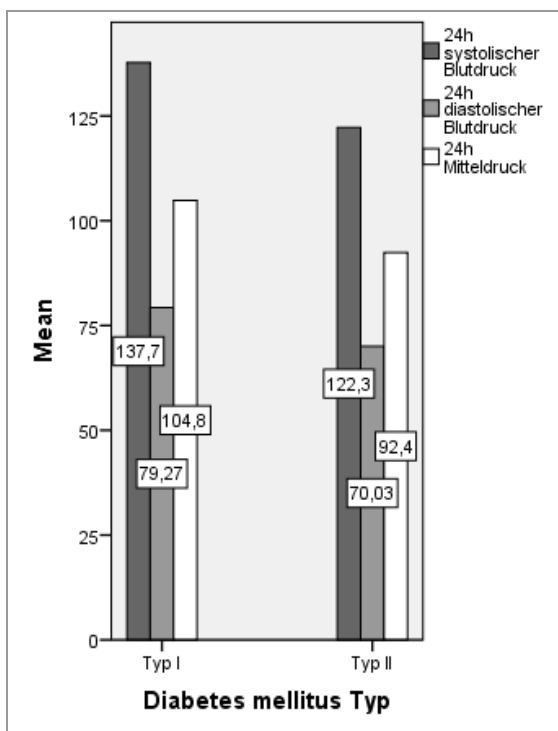


Abb. 15: Vergleich von Diabetes Typ I und II in systolischen (Diff. 15,48 mmHg; p 0,006), diastolischen (Diff. 9,24 mmHg; p 0,008) und mittleren Druckniveaus (Diff. 10,60 mmHg; p 0,008) über 24 Stunden.

Hinsichtlich der medikamentösen Therapie, wobei zwischen Regimen mit und ohne Insulinpräparat unterschieden wird, eröffnen sich keine Differenzen in Bezug auf die periphere Blutdrucklage.

Ob sich der Blutdruck von Patienten mit bereits stattgehabten kardiovaskulären Ereignissen von dem negativer Vorgeschichte unterschiedlich verhalten, klärt ein weiterer Gruppenvergleich. Sowohl das Kollektiv mit bekannter KHK als auch das mit positiver Vorgeschichte für eine pAVK zeigen signifikante Veränderungen in ihren Pulsdruckwerten. Im Vergleich zur Gruppe negativer Vorgeschichte ist dieser erhöht (siehe Tabelle 16). Lediglich bei pAVK-Patienten ist dabei ein grenzwertig signifikant erniedrigter diastolischer Druck erkennbar bei allerdings deutlich verringertem diastolischem Spitzendruck im Vergleich zur Gegengruppe (Differenz -9,19 mmHg; p 0,002).

Tab. 16: Gruppenvergleich kardiovaskulär vorerkrankter Dialysepatienten (pAVK, KHK) zu Patienten negativer Vorgeschichte

	pAVK		KHK	
	Diff.	p	Diff.	p
24hDBP	-3,700	0,078	-	-
TagDBP	-4,110	0,057	-	-
24hPP	4,400	0,049	4,960	0,006
TagPP	-	-	4,710	0,009
NachtPP	5,450	0,035	4,740	0,018
SpitzeDBP	-9,190	0,002	-	-

Diff.: Differenz; p:Signifikanz; fettgedruckt sind Differenz hoher Signifikanz (p < 0,01).

Zuletzt wird die Blutdrucksituation abhängig von der Dialysedauer genauer beleuchtet, wozu vier annähernd gleichgroße Gruppen gebildet werden, um diese miteinander zu vergleichen. Gruppe 1 umfasst eine Dialysedauer kleiner-gleich 24 Monate, die zweite Gruppe 25 bis 48 Monate, Gruppe 3 49 bis 84 Monate und die vierte Gruppe über 84 Monate Dialysebehandlung. Lediglich der 24h-Pulsdruck verzeichnet einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten der Gruppe 1 und Patienten aus Gruppe 4. Patienten, die länger als 84 Monate mit Hämodialyse behandelt werden, zeigen dabei einen um ca. 6,5 mmHg niedrigeren Pulsdruck (p 0,04).

4.3.2 Zentrale Blutdruckdaten

Zentrale Blutdruckdaten können bei 205 der 246 Patienten (83,3%) erhoben werden, wovon 66,3 Prozent männlich sind. Bei 18 Patienten (7,3% von Gesamt) konnte diese nur am Tag durchgeführt werden. Tabelle 17 bietet einen Überblick über Mittelwerte und Standardabweichung der zentralen Blutdruckdaten für Gesamtkollektiv sowie männliche und weibliche Patienten getrennt.

Tab. 17: zentrale Blutdruckdaten

	Männlich	Weiblich	Gesamt
24hcSBP	113 ± 14	114 ± 15	113 ± 14
24hcDBP	77 ± 10	74 ± 12	76 ± 11
24hcPP	36 ± 9	40 ± 9	37 ± 10
TagcSBP	114 ± 15	114 ± 15	114 ± 15
TagcDBP	78 ± 11	75 ± 12	77 ± 11
TagcPP	36 ± 10	39 ± 9	37 ± 10
NachtcSBP	111 ± 15	113 ± 17	112 ± 16
NachtcDBP	74 ± 11	71 ± 13	73 ± 12
NachtcPP	37 ± 10	42 ± 11	39 ± 11
SpitzecSBP	143 (131; 155)	148 (134; 171)	143 (131; 159)
SpitzecDBP	99 (90; 108)	95 (85; 107)	99 (88; 108)

Im Vergleich zu den Mittelwerten der peripheren Blutdruckdaten lässt sich erkennen, dass Systole, Mitteldruck und Pulsdruck im Durchschnitt niedriger angesiedelt sind, während die diastolischen Werte minimal höher liegen (siehe Abb. 16), was unter Anwendung des zweiseitig gepaarten T-Tests als signifikant definiert werden konnte.

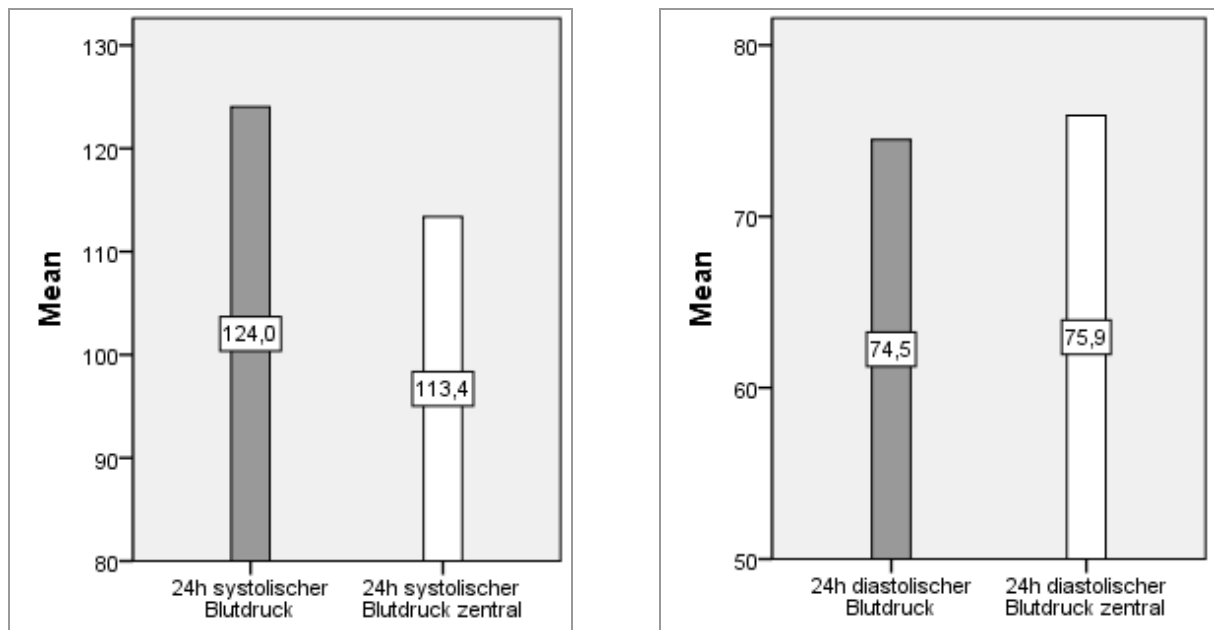


Abb. 16: Zentrale vs. periphere Werte: links: systolisch (Diff.: 10,66 mmHg; p: <0,001), rechts: diastolisch (Diff. -1,42 mmHg; p <0,001).

Bivariate Korrelationen:

Die Prüfung auf Korrelationen erfolgt bei den zentral erhobenen Parametern im selben Ausmaß wie die der peripheren Blutdruckdaten, um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

Bezogen auf das Patientenalter verhält sich der zentrale Blutdruck konkordant zu peripher erhobenen Werten: Auch hier besteht eine negative Beziehung zu diastolischen Werten und zum Mitteldruck, während der Pulsdruck positiv korreliert. Allerdings wird deutlich, dass im Vergleich zu den peripheren Mitteldruckdaten die zentralen weitaus stärker mit dem Alter korrelieren (siehe Tab. 18).

Tab. 18: Vergleich von Korrelationskoeffizienten und p-Werten zentraler und peripherer Daten zum Patienten

	Zentraler Blutdruck		Peripherer Blutdruck	
	KK	p	KK	p
24hDBP	-0,428	<0,001	-0,431	<0,001
TagDBP	-0,419	<0,001	-0,420	<0,001
NachtDBP	-0,390	<0,001	-0,394	<0,001
24hMBP	-0,323	<0,001	-0,190	0,006
TagMBP	-0,315	<0,001	-0,200	0,003

	Zentraler Blutdruck		Peripherer Blutdruck	
	KK	p	KK	p
NachtMBP	-0,295	<0,001	-0,154	0,033
24hPP	0,417	<0,001	0,461	<0,001
TagPP	0,395	<0,001	0,442	<0,001
NachtPP	0,372	<0,001	0,445	<0,001
SpitzeDBP	-0,368	<0,001	-0,291	<0,001

KK: Korrelationskoeffizient; p: Signifikanz; fettgedruckt sind Daten, bei denen sich KK zentral zu peripher um > 0,1 Punkte unterscheiden.

Auch hinsichtlich der Beziehung von BMI zum zentralen Blutdruck ergeben sich ähnliche Ergebnisse wie peripher: Der diastolische Druck (KK -0,165 bis -0,189; p 0,007 bis 0,020) nimmt bei Zunahme des BMI ab, der Pulsdruck hingegen steigt (KK 0,223 bis 0,246; p 0,000 bis 0,002). Korrelationsstärke und Signifikanz erreichen dabei peripher bei den diastolischen Werten, zentral beim Pulsdruck ein höheres Niveau. Zentral lässt sich ebenfalls ein leichter Zusammenhang zwischen Dialysezeit und Pulsdruck erkennen, der sich in gleicher Weise wie peripher negativ zueinander verhält (KK -0,148 bis -0,174; p 0,015 bis 0,048).

Zu den getesteten Laborparameter Cholesterin, HDL und LDL lassen sich zentral ebenfalls keine Korrelationen finden. Das CRP zeigt allerdings mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,187 und 0,219 sowie einer Signifikanz von 0,029 und 0,010 einen Zusammenhang mit dem diastolischen 24-Stunden-Mittelwert bzw. Tagesmittelwert, der sich peripher nicht ergeben hat. Der HbA1c-Wert korreliert hier mit der systolischen Nacht-Tag-Ratio anstatt der diastolischen (KK -0,248; p 0,025).

Die nieren- und dialysespezifischen Parameter Kreatinin, intaktes PTH und Kt/V liefern folgende Ergebnisse: Verglichen mit der peripheren Blutdrucklage präsentieren sich die Korrelationen von Kreatinin zu zentralen diastolischen und Pulsdruckwerten mit vergleichbarem Signifikanzniveau ($p < 0,01$) und Korrelationskoeffizienten ($p > 0,2$ oder $< -0,2$). Darüber hinaus lassen sich auf zentraler Ebene weitere Korrelationen erkennen, die peripher nicht zu finden sind: zum zentralen Mitteldruck tagsüber und über 24h (KK 0,185 und 0,199; p 0,009 und 0,005) sowie zur zentralen systolischen Blutdruckspitze (KK 0,161; p 0,024). Der intakte Parathormonspiegel eröffnet positiv gerichtete Beziehungen zum zentralen Mitteldruck für die gesamte Messperiode und das Tageszeitintervall (KK 0,164 und 0,181; p 0,047 und 0,028) sowie zum zentralen diastolischen Spitzendruck (KK 0,201; p 0,015). Zentrale Blutdrucksituation und Kt/V lassen keine Rückschlüsse auf signifikante Korrelationen zu.

Tab. 19: Überblick über Korrelationen von Kreatinin und iPTH zu zentralen Parametern

	Kreatinin		iPTH	
	KK	p	KK	p
24hcDBP	0,265	<0,001	-	-
TagcDBP	0,253	<0,001	-	-
NachtcDBP	0,209	0,005	-	-
24hcMBP	0,199	0,005	0,164	0,047
TagcMBP	0,185	0,009	0,181	0,028
24hcPP	-0,290	<0,001	-	-
TagcPP	-0,271	<0,001	-	-
NachtcPP	-0,239	0,001	-	-
SpitzecSBP	0,161	0,024	-	-
SpitzecDBP	-	-	0,201	0,015

KK: Korrelationskoeffizient; p: Signifikant; fettgedruckt sind hochsignifikante Korrelationen mit einem $KK > 0,2$ oder $< -0,2$ und einem p-Wert von $< 0,01$.

Varianzanalyse:

Im gleichen Umfang wie auf peripherer Ebene wird das zugrunde liegende Kollektiv untersucht und Mittelwerte miteinander verglichen.

Der Vergleich zwischen Patientengruppen einzelner Grunderkrankungen präsentiert dabei keine signifikanten Differenzen im zentralen Blutdruckprofil.

Bei der Gegenüberstellung von männlichen und weiblichen Patienten zeigen sich die Ergebnisse der peripheren Blutdruckanalyse anhand der zentralen bestätigt. Diastolische Drücke für Gesamt- und Tagesmessfenster erweisen sich für Frauen um ca. 3,5 bis 3,79 mmHg niedriger (p 0,33 und 0,25), deren Pulsdrücke erreichen dementsprechend ein um ca. 3,58 bis 4,38 mmHg höheres Niveau (p 0,012 und 0,002). Zusätzlich liegt auch ein höherer nächtlicher Pulsdruck bei Frauen vor (Differenz 5,30 mmHg; p 0,001), obwohl kein signifikant niedriger Diastolenwert in der Nacht besteht. Eine tiefere systolische Blutdruckspitze, wie sie für männliche Probanden peripher ermittelt werden konnte, ist zentral nicht nachweisbar.

Hinsichtlich der bereits definierten vier Altersgruppen ergeben sich äquivalent zur peripheren Blutdrucklage Unterschiede bei Diastole und Pulsdruck. Darüber hinaus verhält sich der zentral-arterielle Mitteldruck je nach Altersgruppe in anderer Weise. Detaillierte Informationen dazu sind in Tabellen 20 bis 22 zu finden sowie Abbildung 17.

Tab. 20: Zentral-diastolische Blutdruckwerte im Altersgruppenvergleich

	Vergleich zu	24hcDBP		TagcDBP		NachtcDBP		SpitzecDBP	
		Diff.	p	Diff.	p	Diff.	p	Diff.	p
> 75	≤ 25	-18,458	0,015	-17,209	0,039	-21,875	0,039	-	-
	26 - 50	-12,008	0,000	-11,967	0,000	-11,586	0,000	-12,891	0,000
	51 - 75	-7,458	0,000	-8,028	0,000	-6,897	0,002	-7,984	0,003

Diff.: Differenz; p: Signifikanz; fettgedruckt sind Differenzen mit einem p-Wert < 0,01. Negative Vorzeichen bedeuten niedrigere Werte für die primär gewählte Altersgruppe (hier > 75) im Vergleich zur Zweitgenannten.

Tab. 21: Unterschiede zentral-arterieller Mitteldrücke

	Vergleich zu	24hcMBP		TagcMBP		NachtcMBP	
		Diff.	p	Diff.	p	Diff.	p
> 75	≤ 25	-	-	-	-	-	-
	26 - 50	-9,081	0,000	-9,153	0,001	-8,592	0,004
	51 - 75	-6,394	0,003	-7,123	0,001	-5,739	0,028

Diff.: Differenz; p: Signifikanz; fettgedruckt sind Differenzen mit einem p-Wert < 0,01. Negative Vorzeichen bedeuten niedrigere Werte für die primär gewählte Altersgruppe (hier > 75) im Vergleich zur Zweitgenannten.

Tab. 22: zentrale Pulsdruckwerte

	Vergleich zu	24hcPP		TagcPP		NachtcPP	
		Diff.	p	Diff.	p	Diff.	p
26 - 50	≤ 25	-	-	-	-	-	-
	51 - 75	-5,548	0,008	-5,525	0,010	-5,583	0,028
	> 75	-8,732	0,000	-8,311	0,000	-9,183	0,000

Diff.: Differenz; p: Signifikanz; fettgedruckt sind Differenzen mit einem p-Wert < 0,01. Negative Vorzeichen bedeuten niedrigere Werte für die primär gewählte Altersgruppe (hier 26 - 50) im Vergleich zur Zweitgenannten.

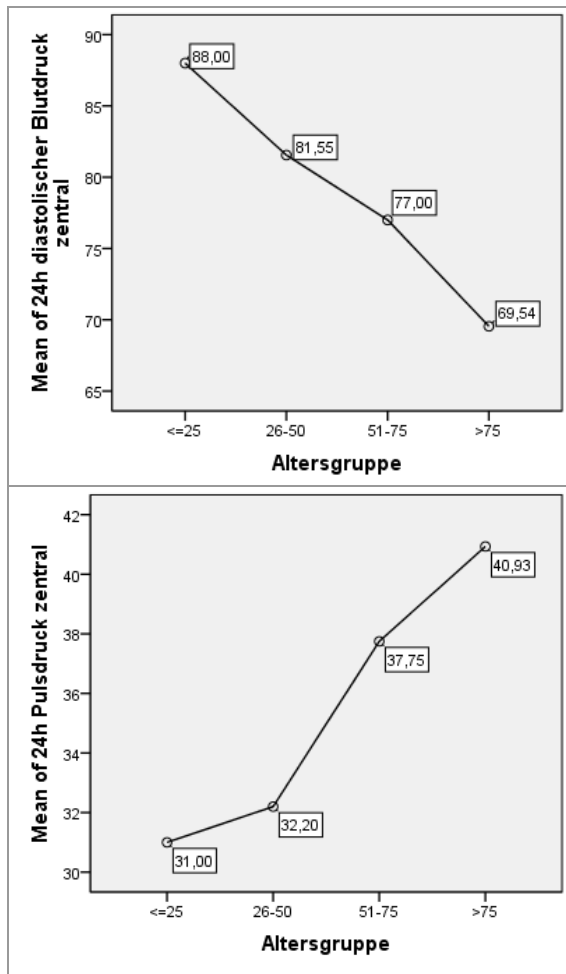


Abb. 17: zentral-diastolischer Blutdruck (oben) und zentraler Pulsdruck (unten) über 24h im Vergleich einzelner Altersgruppen

Der zweite Altersgruppenvergleich ergibt auch zentral vor allem Unterschiede zwischen Patienten von Gruppe 7 und 8 zu jüngeren Patienten (siehe Tab. 23).

Tab. 23: zentrale Blutdruckparameter im detaillierten Altersgruppenvergleich

Gr.	Vgl. zu	24hcDBP		TagcDBP		NachtcDBP		24hcPP		TagcPP		NachtcPP		24hcMBP		TagcMBP		NachtcMBP	
		Diff.	p	Diff.	p	Diff.	p	Diff.	p	Diff.	p	Diff.	p	Diff.	p	Diff.	p	Diff.	p
7	3	-10,177	0,028	-10,421	0,031	-	-	8,695	0,042	8,456	0,070	10,122	0,040	-	-	-	-	-	-
	4	-11,161	<0,001	-10,461	0,001	-12,301	<0,001	7,292	0,019	7,536	0,018	-	-	-8,693	0,025	-7,846	0,097	10,083	0,015
	5	-7,690	0,018	-8,228	0,012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	6	-6,453	0,033	-6,725	0,031	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	3	-12,857	0,004	-13,241	0,005	-	-	12,095	0,002	10,931	0,011	13,417	0,003	-	-	-	-	-	-
	4	-13,841	<0,001	-13,281	<0,001	-14,648	<0,001	10,692	<0,001	10,011	0,002	10,250	0,008	-10,188	0,018	-9,841	0,038	11,287	0,018
	5	-10,370	0,002	-11,048	0,001	-8,517	0,096	6,947	0,069	-	-	-	-	-	-	-8,951	0,057	-	-
	6	-9,133	0,004	-9,546	0,004	-8,384	0,051	6,259	0,082	-	-	-	-	-	-	-7,763	0,096	-	-

Diff.: Differenz; p: Signifikanz; fettgedruckt sind Differenzen mit einem p_wert < 0,01. Negative Vorzeichen bedeuten niedrigere Werte für die zuerst genannte Altersgruppe im Vergleich zur Zweitgenannten.

Abbildung 18 illustriert noch einmal zentrale Diastole-, Mitteldruck und Pulsdruckwerte in Abhängigkeit vom Patientenalter.

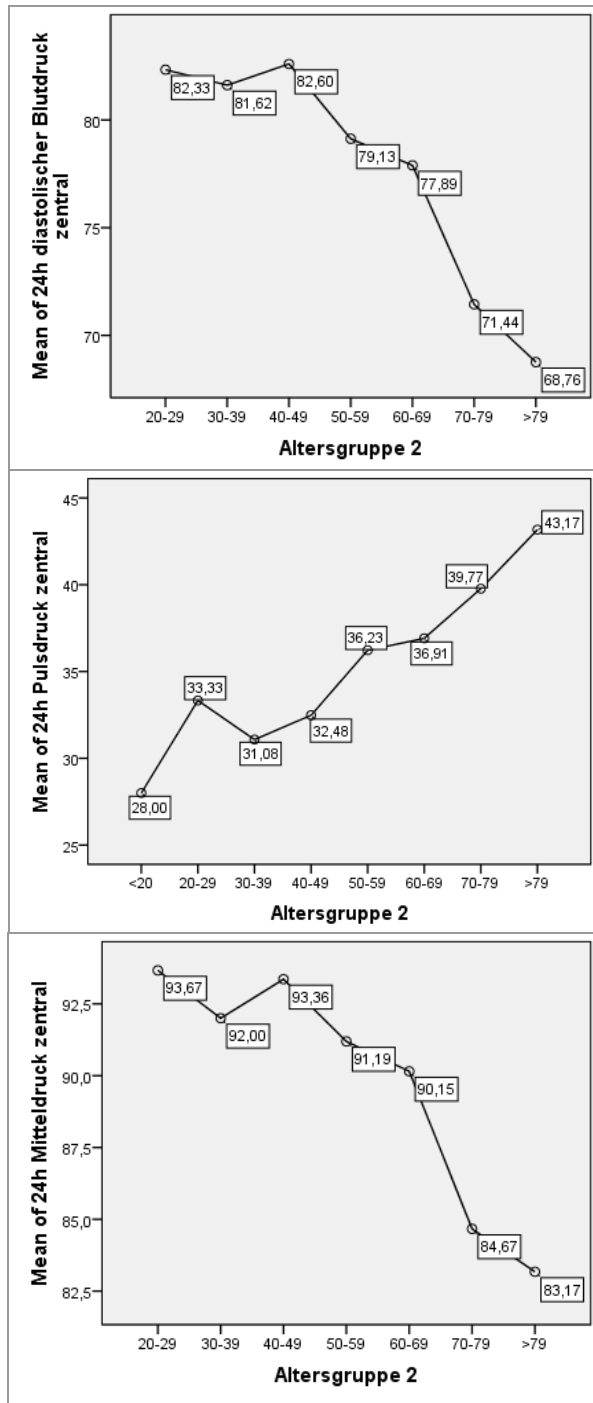


Abb. 18: Oben zentral-diastolische, mittig zentrale Pulsdruck- und unten zentrale Mitteldruckwerte über 24h im Altersgruppenvergleich.

Zur besseren Übersicht fasst Tabelle 24 die durchschnittlichen Mittelwerte peripherer und zentraler Blutdruckanalysen für die jeweilige Altersgruppe zusammen.

Tab. 24: periphere und zentrale Mittelwerte je nach Altersgruppe

	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	>79
24hDBP	81,00	80,31	80,38	77,44	76,43	70,02	67,23
24hcDBP	82,33	81,62	82,60	79,13	77,89	71,44	68,76
TagDBP	80,33	81,54	80,88	78,79	77,76	71	68,1
TagcDBP	82,67	83,00	83,04	80,81	79,30	72,58	69,76
NachtDBP	80,00	76,17	78,84	74,00	73,44	67,57	65,15
NachtcDBP	80,33	77,17	81,17	75,04	74,90	68,87	66,52
24hPP	42,67	41,38	41,46	47,21	49,24	52,91	57,03
24hcPP	33,33	31,08	32,48	36,23	36,91	39,77	43,17
TagPP	44,00	42,08	41,58	47,21	49,41	52,91	57,03
TagcPP	34,00	31,00	31,92	35,58	36,61	39,46	41,93
NachtPP	42,00	39,25	41,64	48,23	48,85	53,91	57,67
NachtcPP	33,33	30,92	34,08	38,14	37,83	41,04	44,33

Vereinbar mit der peripheren Analyse finden sich bei übergewichtigen Patienten zentral niedrigere Diastolen- und Mitteldruckwerte in allen gesetzten Messfenstern im Vergleich zu Patienten mit geringerem BMI-Wert (Diastole: Differenz -3,92 bis -4,30 mmHg; p 0,006 bis 0,0241; Mitteldruck: Differenz -3,46 bis -3,86 mmHg; p 0,016 – 0,055).

Nach gewichtsadaptierter Unterteilung des Gesamtkollektivs ergeben sich auch zentral niedrigere diastolische Werte für Adipositas-I-Patienten gegenüber Normalgewichtigen (24hcDBP: Differenz -6,596; p 0,034). Konnte anhand der peripheren Messung dies nur für die gesamte Messperiode gezeigt werden, ist dieser Sachverhalt zentral auch im Nachtintervall zu beobachten (NachtcDBP: Differenz -7,434; p 0,033).

Hinsichtlich des Rauchverhaltens lassen sich allerdings auch zentral keine Verbindungen zur Blutdrucksituation herstellen.

Bei bekannter Hypercholesterinämie spielen sich Veränderungen der zentralen Hämodynamik auf Ebene der Diastole und des Pulsdruck ab: Während der diastolische Druck nur für das gesamte Messintervall signifikant niedriger ist (Differenz -3,20 mmHg, p 0,039), zeigen sich für Patienten mit diagnostizierter Hypercholesterinämie die Pulsdrücke in allen Messfenstern erhöht (Differenz 3,35 bis 3,57 mmHg; p 0,009 bis 0,02).

Obwohl peripher Unterschiede zwischen bekannten Hypertonikern und Nicht-Hypertonikern vor allem systolisch bestanden, ist dies zentral nicht der Fall. Lediglich im Gesamt- und Tageszeitpulsdruck erreichen Patienten mit arterieller Hypertonie höhere Werte gegenüber Patienten mit normotensiver Blutdrucklage (Differenz 3,74 und 4,16 mmHg; p 0,021 und

0,012). In Abhängigkeit von der antihypertensiven Medikation lässt sich folgender Trend erkennen: Alle abgefragten Antihypertensiva erreichen peripher eine stärkere blutdrucksenkende Wirkung als zentral. Dieser Unterschied beläuft sich allerdings in den überwiegenden Fällen nur auf 1 bis 2 mmHg, Details zu Differenzen und p-Werte der Medikamentenwirkung auf zentraler Ebene siehe Tabelle 25.

Tab. 25: Zentraler Blutdruck in Abhängigkeit von antihypertensiver Medikation

	ACE-Hemmer		CCB		Vasodilatator		β-Blocker		Diuretika	
	Diff.	p	Diff.	p	Diff.	p	Diff.	p	Diff.	p
24h cSBP	6,039	0,003	10,986	<0,001	11,807	<0,001	-	-	5,374	0,010
Tag cSBP	6,827	0,001	11,523	<0,001	10,971	<0,001	-	-	6,185	0,004
Nacht cSBP	-	-	8,688	<0,001	13,144	<0,001	-	-	4,580	0,053
24h cDBP	-	-	7,281	<0,001	-	-	-	-	-	-
Tag cDBP	3,401	0,039	7,500	<0,001	-	-	-	-	-	-
Nacht cDBP	-	-	6,269	<0,001	-	-	-	-	-	-
24h cMBP	3,776	0,022	8,547	<0,001	6,153	0,008	-	-	-	-
Tag cMBP	4,623	0,006	8,860	<0,001	5,930	0,014	-	-	-	-
Nacht cMBP	-	-	7,103	<0,001	6,528	0,013	-	-	-	-
24hcPP	3,451	0,012	3,705	0,007	8,439	<0,001	3,036	0,030	5,414	<0,001
TagcPP	3,426	0,014	4,022	0,004	7,607	<0,001	3,457	0,015	6,126	<0,001
Nacht cPP	-	-	-	-	9,883	<0,001	-	-	4,553	0,004
Spitze cSBP	8,085	0,013	12,351	<0,001	17,919	<0,001	-	-	7,880	0,016
Spitze cDBP	-	-	6,904	0,001	-	-	-	-	-	-

CCB: Kalzium-Kanal-Blocker; Diff.: Differenz in mmHg, bei positivem Vorzeichen sind Werte unter Medikamenteneinnahme um die angegebene Differenz höher als ohne Einnahme; p: Signifikanz; fettgedruckt sind hochsignifikante Unterschiede ($p < 0,01$).

Um den Vergleich zwischen peripherer und zentraler Blutdruckwirksamkeit der einzelnen Medikamentengruppen genauer zu veranschaulichen, sind die erhobenen Druckdifferenzen von Patienten mit jeweiligem Medikament und derer ohne als Liniendiagramme in Abbildungen 19 bis 22 dargestellt.

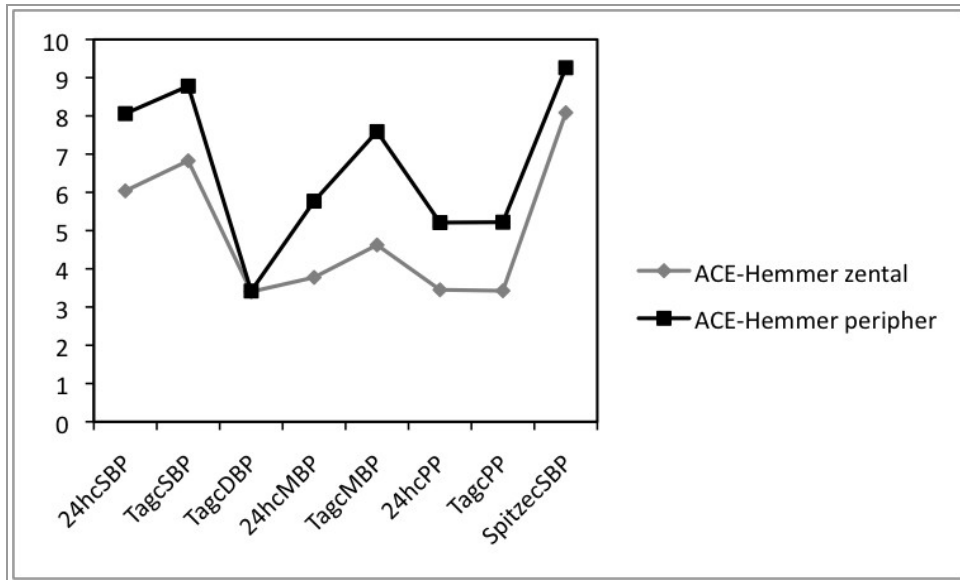


Abb. 19: Blutdruckdifferenzen zwischen Patienten mit und ohne ACE-Hemmer-Therapie im Vergleich zentral (grau) zu peripher (schwarz).

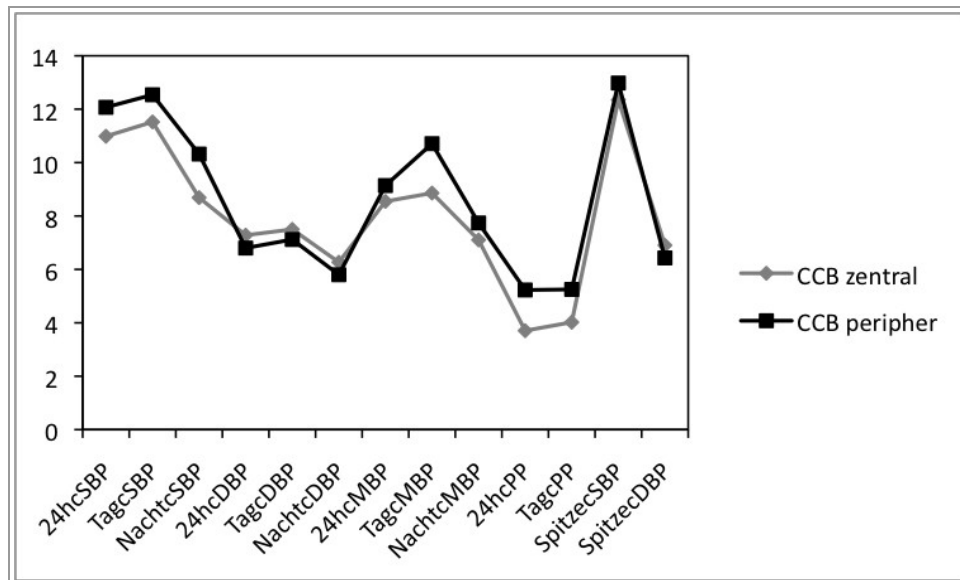


Abb. 20: Druckdifferenzen hinsichtlich CCB-Therapie zentral (grau) versus peripher (schwarz).

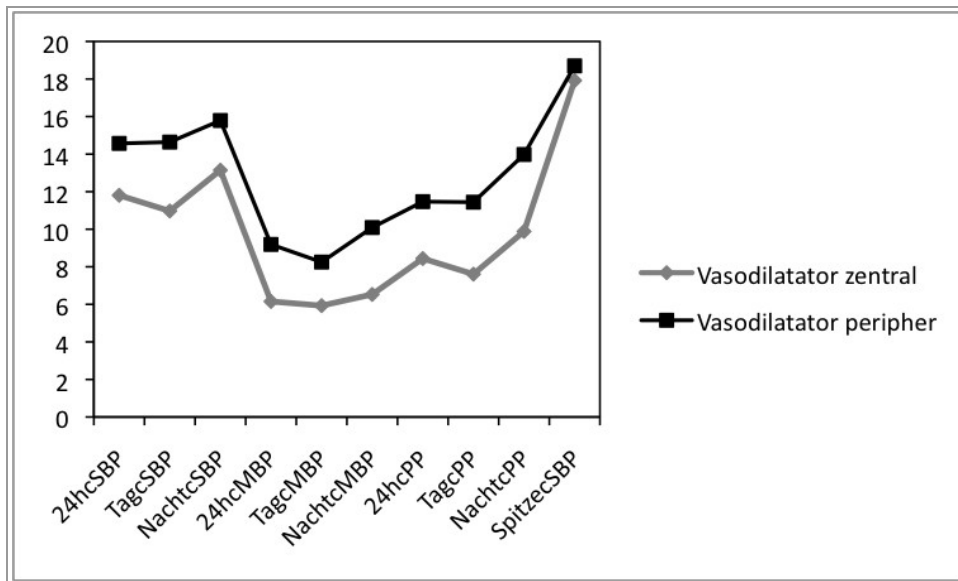


Abb. 21: Druckdifferenzen unter Therapie mit Vasodilatoren zentral (grau) gegen peripher (schwarz).

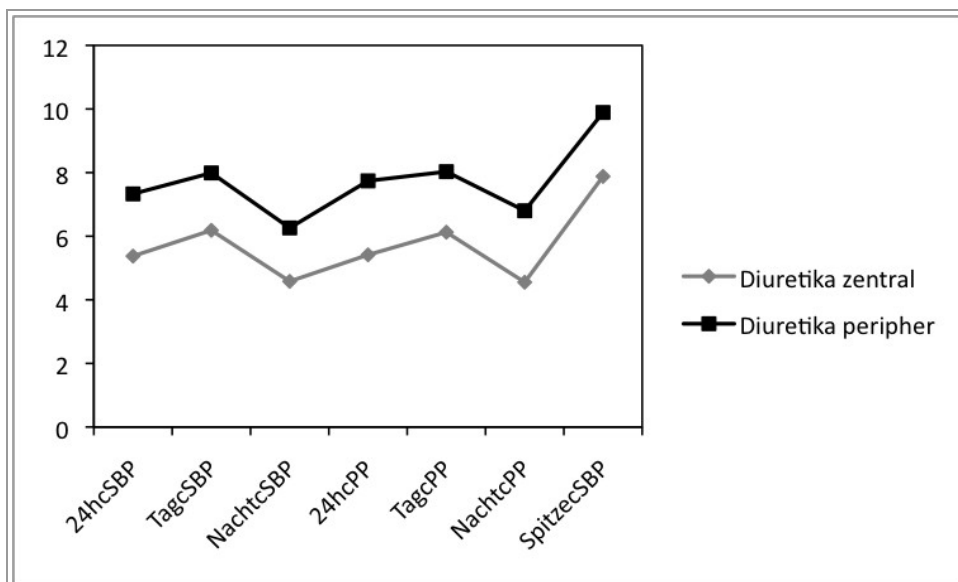


Abb. 25: Druckunterschiede bei Diuretikaeneinsatz gegenüber deren Fehlen im Vergleich zentral (grau) zu peripher (schwarz).

In Bezug auf die kardiovaskuläre Risikodiagnose Diabetes mellitus ergeben sich Sachverhalte analog zu peripher ermittelten Werten. Erneut zeichnen sich die Abweichungen zwischen Diabeteskranken und –gesunden vor allem innerhalb diastolischer Blutdruck- und Pulsdruckwerte ab (DBP: Differenz -4,369 bis -5,016 mmHg; p 0,004 bis 0,009; PP: Differenz 3,244 bis 4,310 mmHg; p 0,008 bis 0,022). Dasselbe gilt für die zentrale diastolische Blutdruckspitze, die wie auch peripher bei Diabeteskranken signifikant niedriger ausfällt (Differenz -4,499 mmHg; p 0,033). Hinzu kommen Unterschiede innerhalb der zentralen mittleren Blutdruckdaten, die peripher nicht herausgestellt werden konnten, sich allerdings

am Rande der Signifikanzgrenze bewegen: über 24h eine Differenz von -3,434 mmHg (p 0,040), während des Tagesintervalls von -3,210 mmHg (p 0,064) und nachts von -3,599 mmHg (p 0,057).

Bei Betrachtung des Diabetes-Typs präsentieren sich wiederum vergleichbare Ergebnisse wie peripher: Der zentrale systolische Blutdruck erweist sich beim Typ-I-Diabeteskranken zwischen 12,007 und 14,102 mmHg (p 0,007 bis 0,040) höher gegenüber dem Typ-II-Diabetiker, ebenso der zentrale arterielle Mitteldruck (Differenz 8,742 bis 10,595 mmHg; p 0,008 bis 0,046). Darüber hinaus finden sich auch in Bezug auf die zentral diastolischen Blutdruckdaten Unterschiede zwischen den Diabetesformen, wobei auch hier der Typ-I-Diabetiker höhere Werte erreicht (über 24h: Differenz 8,935 mmHg; p 0,015; am Tag: Differenz 9,277 mmHg; p 0,013). Dementsprechend liegen zentral systolische und diastolische Blutdruckspitze ebenfalls höher bei Vorliegen eines Typ-I-Diabetes (SpitzecSBP: Differenz 24,666 mmHg; p 0,001; SpitzecDBP: Differenz 13,402 mmHg; p 0,009).

Die Art der Diabetestherapie zeigt auch zentral keinen Zusammenhang zu den erhobenen Blutdruckwerten.

Zwischen kardiovaskulären Ereignissen in der Vorgeschichte und zentralen Blutdruckdaten lassen sich im Vergleich zu peripheren nur wenige Zusammenhänge finden. Das Patientenkollektiv mit vorbekannter pAVK zeigt lediglich eine signifikant niedrigere zentral-diastolische Blutdruckspitze (Differenz -7,197; p 0,012), die Pulsdruckwerte weisen dabei nur Unterschiede an der Signifikanzgrenze auf (24hcPP: Differenz 3,458; p 0,069). Beim Patientenkollektiv mit bereits stattgehabter KHK sind jedoch die Veränderungen des peripheren Druckniveaus auch zentral zu erkennen: Hier liegen Pulsdruckwerte über Gesamt- und Tagesmessintervall höher (24hcPP: Differenz 3,618; p 0,16; TagcPP: Differenz 3,777; p 0,013), die diastolische Blutdruckspitze niedriger (Differenz -5,220; p 0,021). Insgesamt treten in der Peripherie die ermittelten Unterschiede bei gleichzeitig höherem Signifikanzniveau um 1 bis 2 mmHg deutlicher zutage.

Die genauere Analyse der Dialysedauer mittels Gruppenvergleich bringt hinsichtlich des zentralen Blutdruckprofils keinerlei signifikante Unterschiede zutage.

4.3.3 Dippingverhalten

Anhand der mittleren Tag- und Nachtwerte lässt sich die Nacht-Tag-Ratio sowohl für peripher systolische und diastolische Drücke als auch auf zentraler Ebene bestimmen. In Abbildung 23 ist deren Verteilung getrennt nach Geschlecht und im Vergleich peripher zu zentral mittels Boxplot dargestellt. Der Median (25.; 75. Perzentil) liegt beim Gesamtkollektiv dabei systolisch bei 0,972 (0,920; 1,092) auf peripherer und bei 0,990 (0,926; 1,031) auf zentraler

Ebene. Diastolisch ergeben sich folgende Daten: 0,952 (0,890; 1,012) für peripher und 0,950 (0,890; 1,010) für zentral.

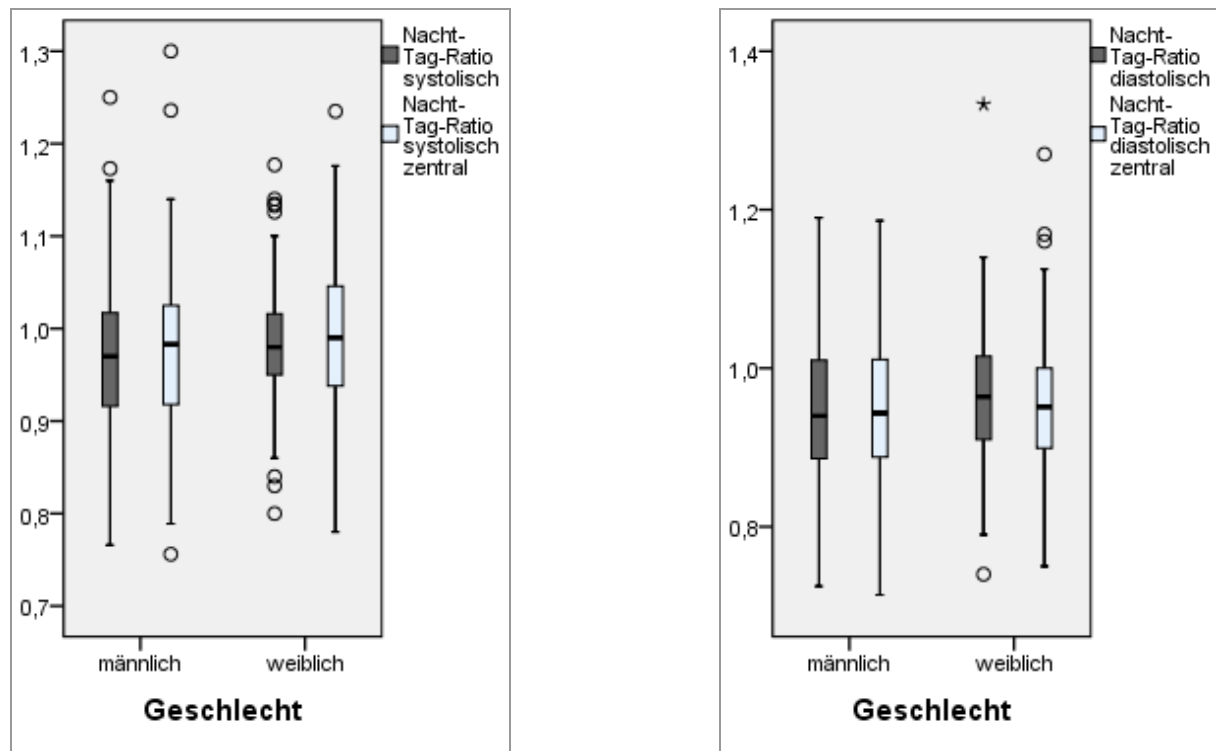


Abb. 23: Verteilung der Nacht-Tag-Ratio nach Geschlecht. Links: Nacht-Tag-Ratio systolisch peripher und zentral. Rechts: Nacht-Tag-Ratio diastolisch peripher und zentral

In Bezug auf die peripher-systolischen Werte zeigt sich das Verhalten des Non-Dipping mit 49,7 Prozent (95) als am häufigsten vertreten gefolgt vom Reversed Dipping (33,0%; 63), vom Normal Dipping (16,2%; 31) und vom Overdipping (1,0%; 2). Bei der Untersuchung der peripher-diastolischen Drücke ergibt sich eine ähnliche Rangfolge mit 43,5 Prozent (83) Non-Dippers, 26,7 Prozent (51) Reversed Dippers, 26,7% (51) Normal Dippers und 3,1 Prozent (6) Overdippers. Allerdings ist die Anzahl von normaler und gesteigerter Nachtabenkung hier vergleichend mit systolischen Werten erhöht zu Lasten von Non- und reversed Dipping.

Sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Studienteilnehmern finden sich analoge Häufigkeiten für die einzelnen Dipping-Typen, was mittels Chi-Quadrat-Test verifiziert werden kann (Dipping systolisch: asympt. Sig. 0,770; Dipping diastolisch: asympt. Sig. 0,655). Detaillierte Informationen hierzu sind in Kreuztabellen 26.1 und 26.2 dargestellt.

Tab. 26: Verteilung des Dippingverhaltens abhängig von Geschlecht

		männlich	weiblich	Gesamt
Normal Dipper	Anzahl	20	11	31
	Erwartete Anzahl	20,5	10,5	31,0
	% innerhalb Geschlecht	15,9%	16,9%	16,2%
Non-Dipper	Anzahl	64	31	95
	Erwartete Anzahl	62,7	32,3	95,0
	% innerhalb Geschlecht	50,8%	47,7%	49,7%
Reversed Dipper	Anzahl	40	23	63
	Erwartete Anzahl	41,6	21,4	63,0
	% innerhalb Geschlecht	31,7%	35,4%	33,0%
Overdipper	Anzahl	2	0	2
	Erwartete Anzahl	1,3	0,7	2,0
	% innerhalb Geschlecht	1,6%	0,0%	1,0%
Gesamt	Anzahl	126	65	191
	Erwartete Anzahl	126,0	65,0	191,0
	% innerhalb Geschlecht	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. 26.1: Kreuztabelle systolischen Dippings

		männlich	weiblich	Gesamt
Normal Dipper	Anzahl	36	15	51
	Erwartete Anzahl	33,6	17,4	51,0
	% innerhalb Geschlecht	28,6%	23,1%	26,7%
Non-Dipper	Anzahl	54	29	83
	Erwartete Anzahl	54,8	28,2	83,0
	% innerhalb Geschlecht	42,9%	44,6%	43,5%
Reversed Dipper	Anzahl	32	19	51
	Erwartete Anzahl	33,6	17,4	51,0
	% innerhalb Geschlecht	25,4%	29,2%	26,7%
Overdipper	Anzahl	4	2	6
	Erwartete Anzahl	4,0	2,0	6,0
	% innerhalb Geschlecht	3,2%	3,1%	3,1%
Gesamt	Anzahl	126	65	191

		männlich	weiblich	Gesamt
	Erwartete Anzahl	126,0	65,0	191,0
	% innerhalb Geschlecht	100,0%	100,0%	100,00%

Tab. 26.2: Kreuztabelle zum diastolischen Dipping

Des Weiteren werden Korrelationen zur Nacht-Tag-Ratio sowie Gruppenvergleiche zwischen den definierten Dipping-Typen hinsichtlich der bereits oben fokussierten Charakteristika Alter, BMI, Dialysedauer und ausgewählter Laborparameter (CRP, Cholesterin, HDL, LDL, HbA1c, Kreatinin, iPTH, Kt/V) durchgeführt. Korrelationen lassen sich hier lediglich in Bezug auf den HbA1c-Wert feststellen, systolisch grenzwertig (KK -0,198; p 0,075), diastolisch eindeutig signifikant (KK -0,220; p 0,047) und in beiden Fällen negativ gerichtet. Gruppenunterschiede sowohl auf dem Boden der systolischen als auch der diastolischen Werte ergeben sich allerdings nicht.

Traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren weisen sowohl im T-Test als auch im Chi-Quadrat-Test keinerlei Zusammenhänge zu Nacht-Tag-Ratio oder festgestelltem Dippingverhalten auf: weder das Vorliegen eines Diabetes mellitus, der Diabetes-Typ, manifeste Hypercholesterinämie oder Übergewicht noch das Bestehen einer arteriellen Hypertonie. Auch in Summe ist hierbei keine signifikante Beziehung erkennbar. Dagegen scheint der Nikotingenuss der Patienten einen Zusammenhang herzustellen (systolisch: asympt. Sig. 0,034; diastolisch: asympt. Sig. 0,014). Es finden sich dabei im Kollektiv der Rauchenden bzw. ehemals Rauchenden mehr Normal Dippers und dafür weniger Reversed Dippers (systolisch) oder Non-Dippers (diastolisch) gegenüber Nichtrauchern. Die Überprüfung der Nacht-Tag-Ratio in Bezug auf Nikotinabusus mittels T-Test bestätigt dies: Mit einer Signifikanz von 0,023 bis 0,036 haben Patienten mit positiver Raucheranamnese im Vergleich zu Nichtrauchern eine um 0,032 bis 0,039 niedrigere Nacht-Tag-Ratio. Darüberhinaus zeigen Patienten unter der Therapie mit ACE-Hemmern eine signifikant niedrigere diastolische Nacht-Tag-Ratio gegenüber der negativen Vergleichsgruppe (Diff. -0,0323; p 0,018), was sich auch in deren Nachtabsenkungstypen grenzwertig signifikant widerspiegelt. Bei Patienten mit ACE-Hemmerbehandlung ergeben sich diastolisch mehr Normal Dipper und im Gegenzug weniger Reversed Dipper (asympt. Sig. 0,080). Für andere Blutdruckmedikamente lässt sich dies nicht belegen. Bei Betrachtung kardiovaskulärer Ereignisse in der Vorgeschichte ist eine Beziehung zwischen diagnostizierter pAVK und systolischem Dipping-Typ erkennbar (asympt. Sig. 0,005), das Vorliegen einer KHK spielt jedoch keine Rolle.

In der aktuellen Literatur finden sich bisher noch keine Erkenntnisse zur Nacht-Tag-Ratio basierend auf zentralen Blutdruckwerten, damit verbunden auch keine Daten über eine

mögliche Einteilung in zentrale Dipping-Typen. Um diesen Sachverhalt dennoch eingehender zu untersuchen, werden hier periphere Grenzwerte auf zentrale Daten angelegt. Es ergibt sich dabei eine ähnliche Häufigkeitsverteilung für die einzelnen Untergruppen wie peripher, führend sowohl zentral-systolisch als auch zentral-diastolisch Non-Dipping mit 43,8% (81) und 43,9% (82). Führt man auch hier Korrelationen und Gruppenvergleiche hinsichtlich o. g. Parameter durch, zeigen sich lediglich im Hinblick auf HbA1c-Spiegel und Dialysedauer signifikante Beziehungen. Die zentral-systolische Nacht-Tag-Ratio fällt dabei ähnlich wie peripher mit steigendem HbA1c-Wert. In Bezug auf die Dialysedauer findet sich ein signifikanter Unterschied, der peripher nicht nachweisbar war. Patienten mit Overdipping-Verhalten stehen demnach im Vergleich zu Patienten anderer Dipping-Gruppen deutlich länger unter Hämodialysebehandlung (Differenz 131,0 bis 144,8 Monate; p 0,001 bis 0,003). Vereinbar mit peripheren Ergebnissen ist laut Chi-Quadrat-Test ein Zusammenhang zwischen Dipping-Typus und Nikotinabusus erkennbar, zentral allerdings nur auf dem Boden diastolischer Werte (asympt. Sig. 0,035). Im nachfolgenden T-Test ist jedoch keine Beziehung zwischen zentraler Nacht-Tag-Ratio und Rauchverhalten nachweisbar. Bezüglich der durchgeführten Blutdruckeinstellung liegt zentral eine Beziehung zur Nacht-Tag-Ratio vor: Patienten unter antihypertensiver Medikation zeigen eine um 0,049 (systolisch) bis 0,060 (diastolisch) höherer Nacht-Tag-Ratio (systolisch: p 0,073; diastolisch: p 0,032). Die Verwendung von ACE-Hemmern erbringt hier keinen nachweisbaren Effekt, ebenso die Untersuchung weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Vorerkrankungen.

4.4 Pulswellenanalyse

Die Ableitung und Analyse der Pulswelle war bei 204 der 246 teilnehmenden Patienten möglich. Davon gelang bei 18 Patienten eine Aufzeichnung nur tagsüber, bei 186 Patienten auch in der Nacht (siehe Tab. 27).

Tab. 27: Patientenkollektiv mit erfolgreicher Pulswellenanalyse

		männlich		weiblich		Gesamt	
		Anzahl	Zeilen-%	Anzahl	Zeilen-%	Anzahl	Zeilen-%
PWA	erfolgrt	121	65,1%	65	34,9%	186	100,0%
	nicht erfolgrt	27	64,3%	15	35,7%	42	100,0%
	tagsüber erfolgrt	14	77,8%	4	22,2%	18	100,0%
	Gesamt	162	65,9%	84	34,1%	246	100,0%

Der daraus ermittelte Augmentationsindex normiert auf eine Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute wird wie auch die Blutdruckdaten im Hinblick auf drei unterschiedliche Zeiträume beurteilt: Gesamtmessintervall (24h), Tagesintervall und Nachintervall. Zur Beschreibung der Werteverteilung werden auch in diesem Abschnitt Median, 25. sowie 75. Perzentile verwendet. Im 24h-Messintervall ergibt sich hierfür insgesamt ein Median von 22,8 (13,7; 29,8), tagsüber von 22,3 (14,1; 28,7) sowie nachts von 25,4 (14,2; 31,8). Im zeitlichen Verlauf ergibt sich dementsprechend nachts ein höheres Augmentationsindexniveau als am Tag.

Im Geschlechtervergleich zeigt sich der Median männlicher Studienteilnehmer mit 19,3 (11,5; 27,2) niedriger angesiedelt und weiter gestreut als der weiblicher Patienten (Median: 29,7; 25.PZ: 22,5; 75.PZ: 33,4). Die Verteilung des Alx für Tag und Nacht getrennt illustriert Abbildung 24. Erkennbar dabei ist, dass die Werte der Frauen in beiden Messperioden höher sind und nachts einen leichten Anstieg verzeichnen im Gegensatz zum männlichen Kollektiv.

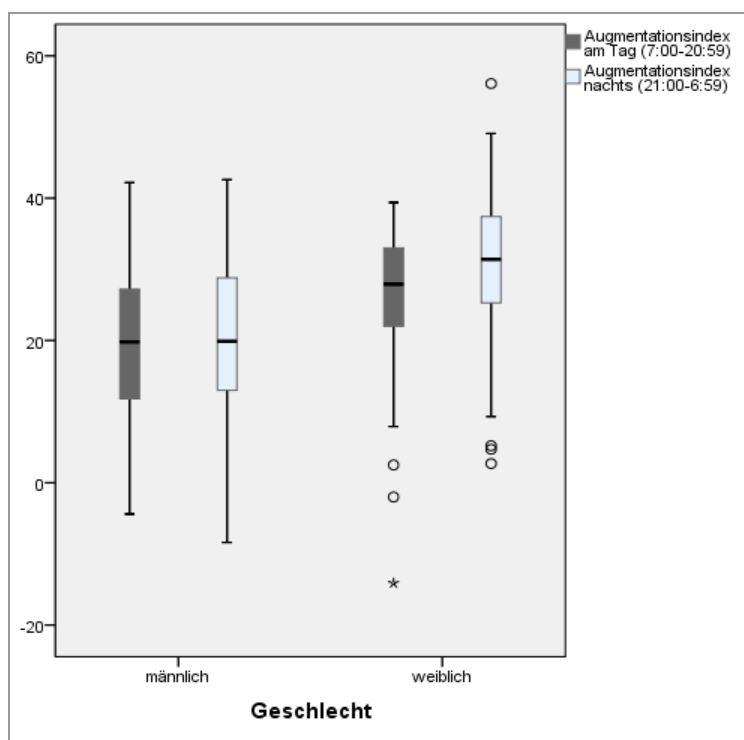


Abb. 24: Verteilung des Alx tagsüber und nachts für männliches und weibliches Kollektiv. Männer: Tagesmedian 19,1 (25.PZ: 11,1; 75.PZ: 27,0), Median nachts 19,9 (13,0; 28,8). Frauen: Tagesmedian: 27,9 (21,8; 33,0), Median nachts 31,4 (25,3; 37,4).

Die Prüfung auf Signifikanz mittels T-Test bestätigt diesen Eindruck: In allen drei Messzeiträumen finden sich hochsignifikante Differenzen zwischen Männern und Frauen hinsichtlich Höhe des Augmentationsindexes ($p < 0,001$). Frauen besitzen demnach einen höheren Alx-Wert und zwar um 7,2 Punkte am Tag und 10,7 Punkte in der Nacht.

Weitere Charakteristika hinsichtlich der Wertestreuung (Minima und Maxima) finden sich in Tabelle 28.

Tab. 28: Minima und Maxima des Augmentationsindex

	24h	Tag	Nacht
Männlich	-5,8; 41,8	-4,4; 42,4	-8,4; 42,6
Weiblich	-0,1; 46,1	-14,1; 44,7	2,7; 56,1
Gesamt	-5,8; 46,1	-14,1; 44,7	-8,4; 56,1

Mithilfe des individuell berechneten 90%-Konfidenzintervalls können die ermittelten Alx-Werte der hier untersuchten Dialysepatienten vor dem Hintergrund eines größeren Referenzkollektivs beurteilt werden. Anhand dessen erfolgt die Einteilung der Patienten in drei Subgruppen: 1. Patienten, die einen Alx-Wert im Referenzbereich des Vergleichskollektivs aufweisen, 2. Patienten, deren Alx unterhalb des erwarteten Bereichs liegt und 3. Patienten, die höhere Werte als erwartet erreichen. Jedes der drei definierten Messfenster wird dabei getrennt untersucht. Es zeigt sich folgendes: Im Gesamtmessintervall besitzen 65,5 Prozent aller Teilnehmer, 60,7 Prozent der männlichen und 75,0 Prozent der weiblichen Patienten einen Alx-Wert innerhalb der Referenzgrenzen. 31,5 Prozent aller erhobenen Daten befinden sich dabei unterhalb, 3,0 Prozent oberhalb der Referenzwerte. Berücksichtigt man ausschließlich Tagesmittelwerte ergibt sich ein ähnliches Bild. Wiederum 65,0 Prozent der Werte liegen innerhalb der Grenzen, 31,0 Prozent darunter und 3,9 Prozent darüber. Bei Betrachtung des Nachtintervalls fällt allerdings auf, dass mehr Werte oberhalb der definierten Referenzgruppe (9,7%) zu finden sind, dafür weniger darunter (27,6%). Der Anteil der Daten innerhalb bleibt dabei nahezu gleich (62,7%). Im Chi-Quadrat-Test kann jener Sachverhalt insbesondere für das Nachtintervall bestätigt werden: mit einer asymptotischen Signifikanz von 0,010 und 0,0 Prozent erwarteter Anzahl kleiner 5.

Bivariate Korrelationen und Varianzanalyse:

Bei Betrachtung der 24h-Augmentationsindizes finden sich grenzwertig-signifikante Zusammenhänge zu BMI (KK -0,137; p 0,051) und Kreatinin (KK -0,132; p 0,064), die sich jeweils negativ proportional verhalten. Als hochsignifikant allerdings erweist sich die Beziehung zwischen Alx und Körpergröße, maximal ausgeprägt mit einem Korrelationskoeffizienten von -0,398 im Nachtintervall (p < 0,001). Positiv-gerichtete können dagegen zu Kt/V (KK 0,157; p 0,054) und besonders zu HDL (KK 0,202; p 0,014) hergestellt werden. Das Patientenalter fokussierend ergibt sich insbesondere im Nachtintervall eine deutliche Korrelation zu vorliegendem Alx-Wert. Mit steigendem Alter nimmt dabei auch der

Betrag des Index zu (24h: KK 0,154; p 0,028; nachts: KK 0,252; p 0,001). Diese Gegebenheit lässt sich ebenfalls nach Einteilung in die definierten Altersgruppen bestätigen. Vor allem beim Vergleich der Nachtmittelwerte von Altersgruppe 2 (26 bis 50 Jahre) zu 4 (>75 Jahre) zeigt sich dabei ein signifikanter Unterschied: Patienten über 75 zeigen einen um ca. 8,1 Punkte höheren Nacht-AIx (p 0,010). Zur Veranschaulichung siehe Abbildung 25.

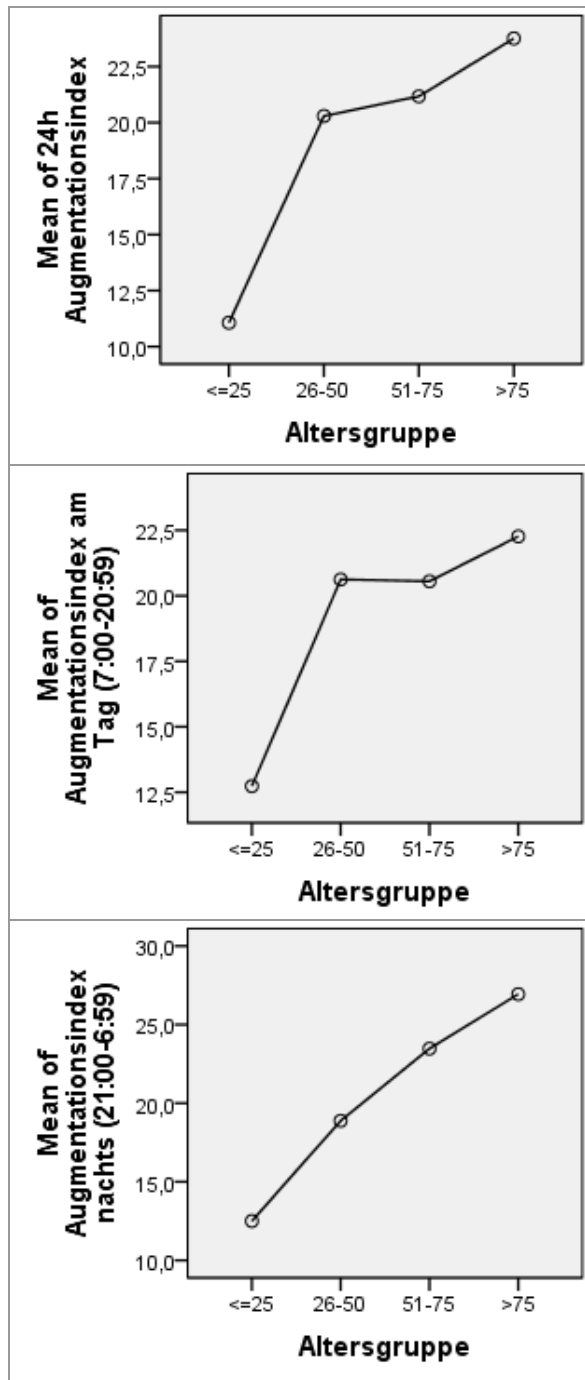


Abb. 25.: Augmentationsindex im Altersverlauf. oben: 24h-Mittelwerte; mittig: Tagesmittelwerte; unten: Nachtmittelwerte.

Die detailliertere Abstufung des Alters präsentiert in der Gegenüberstellung der Mittelwerte keine signifikanten Unterschiede in 24-Stunden- und Tages-AIx, wobei sich hierfür auch ein von vorherigen Kurven abweichender Altersverlauf abzeichnet. Im nächtlichen Intervall allerdings erscheinen beide Alterskurven analog und es tritt zutage, dass Patienten älter als 79 Jahre einen um 12,5 Prozent höheren Augmentationsindex erreichen als Patienten zwischen 30 und 39 Jahren (p. 0,056).

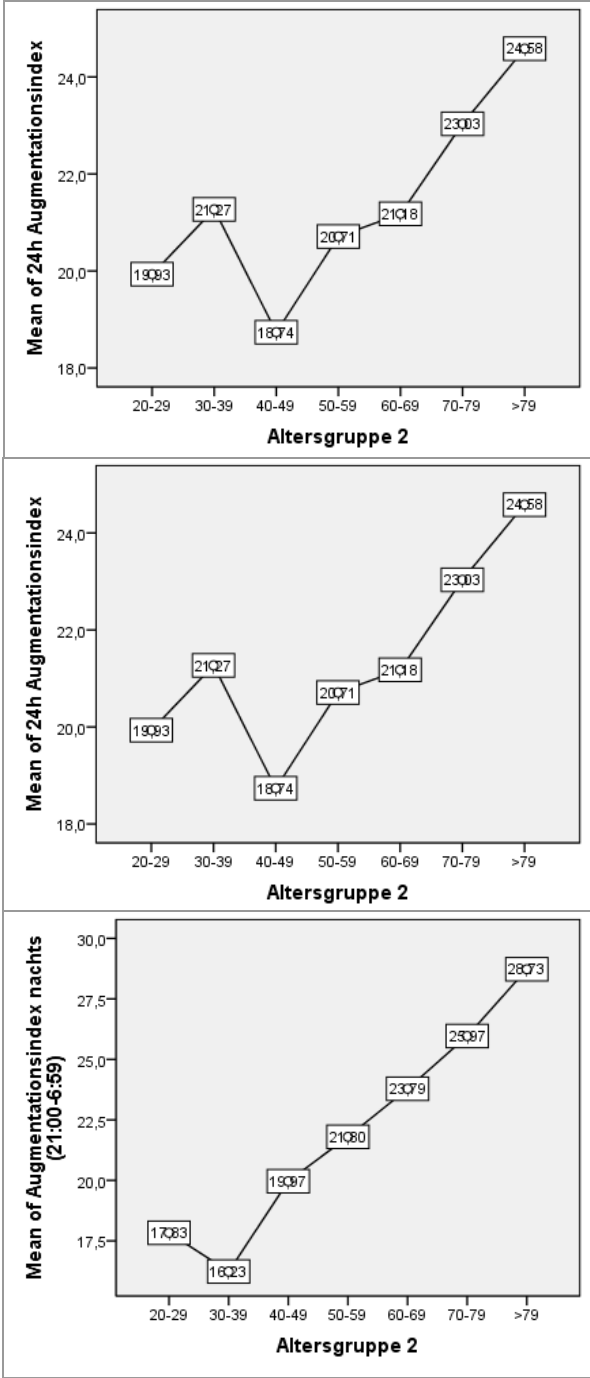


Abb. 25.: Augmentationsindex im detaillierten Altersverlauf. Oben: 24h-Mittelwerte; mittig: Tagesmittelwerte; unten: Nachtmittelwerte.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren zeichnen sich im Augmentationsindex wie folgt ab: Obwohl Patienten mit Diabetes mellitus im Alx keine Unterschiede zu Diabetesgesunden liefern, zeigen Typ-I-Diabetiker in der Gesamt- und Tagesmessperiode einen höheren Wert gegenüber Typ-II-Diabetikern (24h: Diff. 7,98 mmHg; p 0,033; Tag: Diff. 7,85 mmHg; p 0,045). Bei diagnostizierter arterieller Hypertonie fallen die Unterschiede noch deutlicher ins Gewicht: In allen drei Messfenstern finden sich hochsignifikant ($p \leq 0,001$) höhere Alx-Werte bei Hypertonikern mit Differenzen von 7,0 bis 7,3 Punkten. Dagegen liegen bei Rauchern diese um 4,9 bis 5,8 Punkte niedriger im Vergleich zu Nichtrauchern (p 0,007 bis 0,015). Hypercholesterinämie und kardiovaskuläre Vorerkrankungen zeigen hingegen keinen signifikanten Effekt. Ebenso die einzelnen Antihypertensiva, Dialysedauer und vorliegende Grunderkrankung scheinen in diesem Patientenkollektiv keine Auswirkungen auf deren Alx-Niveau auszuüben.

4.5 Fehleranalyse

Im Anschluss an die Auswertungen des Blutdruck- und Pulswellenprofils zeigten sich in neun der 246 Fälle abweichende Tages- und Nachtintervallgrenzen. Hier lag der Beginn des Tagesfensters bei 13 Uhr mittags, das Ende bei 21 Uhr. Ob es sich hierbei um eine manuelle Fehleinstellung oder einen Gerätefehler handelt, lässt sich an dieser Stelle nicht mehr nachvollziehen. Um die Tragweite dieses Fehlers hinsichtlich durchgeführter statistischer Tests und deren Ergebnisse einschätzen zu können, sollen daher Blutdruck- und Pulswellenmittelwerte vor und nach Fehlerkorrektur miteinander verglichen werden.

Tab. 29: periphere Blutdruckdaten nach Fehlerkorrektur

	Männlich	Weiblich	Gesamt
TagSBP	124 ± 15	126 ± 17	125 ± 16
TagDBP	77 ± 11	73 ± 12	75 ± 11
TagPP	48 ± 11	53 ± 12	50 ± 12
NachtSBP	120 ± 16	123 ± 18	121 ± 17
NachtDBP	72 ± 11	70 ± 13	72 ± 12
NachtPP	48 ± 13	56 ± 28	51 ± 20

Fettgedruckt sind Abweichungen zu den Daten vor Korrektur. Zum Vergleich die vorherigen Daten: NachtPP Frauen: 53 ± 13; NachtPP Gesamt 50 ± 13.

Tab. 30: zentrale Blutdruckdaten nach Fehlerkorrektur

	Männlich	Weiblich	Gesamt
TagcSBP	114 ± 14	114 ± 15	114 ± 15
TagcDBP	78 ± 11	75 ± 12	77 ± 11
TagcPP	36 ± 10	39 ± 9	37 ± 10
NachtcSBP	111 ± 15	113 ± 17	112 ± 16
NachtcDBP	74 ± 11	71 ± 13	73 ± 12
NachtcPP	34 ± 13	40 ± 15	36 ± 14

Fettgedruckt sind Abweichungen zu den Daten vor Korrektur. Zum Vergleich die vorherigen NachtPP-Werte: Männer 37 ± 10; Frauen 42 ± 11; Gesamt 39 ± 11.

Hinsichtlich Nacht-Tag-Ratio zeigen sich folgende Unterschiede nach Korrektur der Intervallgrenzen:

Tab. 31: Vergleich der peripheren Nacht-Tag-Ratio

		Männlich		Weiblich		Gesamt	
		vor Korr.	nach Korr.	vor Korr.	nach Korr.	vor Korr.	nach Korr.
NachtTagSBPRatio	Median	0,970	0,970	0,980	0,980	0,972	0,973
	25. PZ	0,916	0,916	0,950	0,939	0,920	0,920
	75. P	1,020	1,010	1,016	1,016	1,019	1,016
NachtTagDBPRatio	Median	0,940	0,950	0,964	0,960	0,952	0,954
	25. PZ	0,886	0,886	0,910	0,900	0,890	0,889
	75. PZ	1,010	1,010	1,015	1,015	1,012	1,010

Korr.: Korrektur; PZ: Perzentile. Maximale Differenz zwischen Werten vor und nach Fehleranalyse: 0,011.

Tab. 32: Vergleich der zentralen Nacht-Tag-Ratio

		Männlich		Weiblich		Gesamt	
		vor Korr.	nach Korr.	vor Korr.	nach Korr.	vor Korr.	nach Korr.
NachtTagcSBPRatio	Median	0,983	0,980	0,990	0,990	0,990	0,985
	25. PZ	0,918	0,918	0,938	0,935	0,928	0,925
	75. PZ	1,025	1,023	1,046	1,046	1,032	1,031
NachtTagcDBPRatio	Median	0,944	0,944	0,951	0,950	0,950	0,948
	25. PZ	0,888	0,888	0,899	0,887	0,890	0,888

		Männlich		Weiblich		Gesamt	
		vor Korr.	nach Korr.	vor Korr.	nach Korr.	vor Korr.	nach Korr.
	75. PZ	1,011	1,010	1,000	1,000	1,010	1,000

Korr.: Korrektur; PZ: Perzentile. Maximale Differenz zwischen Werten vor und nach Fehleranalyse: 0,010.

Die auf der Nacht-Tag-Ratio basierende Einteilung in Dipping-Typen unterliegt sowohl systolisch als auch diastolisch nur geringen Veränderungen durch die vorgenommene Datenkorrektur.

Tab. 33: Dipping-Typen vorher und nachher

		Vor Korr.	Nach Korr.
systolisch	Normal Dipper	16,1%	16,2%
	Non-Dipper	49,0%	49,7%
	Reversed Dipper	33,9%	33,0%
	Overdipper	1,0%	1,0%
diastolisch	Normal Dipper	25,5%	26,7%
	Non-Dipper	43,8%	43,5%
	Reversed Dipper	27,6%	26,7%
	Overdipper	3,1%	3,1%

Korr.: Korrektur. Maximaler Unterschied 1,2%.

Zuletzt wurden noch die Werte des Tag- und Nachtaugmentationsindex miteinander verglichen, um große Unterschiede erkennen zu können (siehe Tabelle 34).

Tab. 34: Tages- und Nacht-Alx-Werte im Vergleich

		Männlich		Weiblich		Gesamt	
		Vor Korr.	Nach Korr.	Vor Korr.	Nach Korr.	Vor Korr.	Nach Korr.
TagAlx	Median	19,4	22,7	27,9	28,9	22,5	25,1
	25. PZ	11,1	14,2	22,0	23,5	14,1	16,6
	75. PZ	27,2	28,6	33,0	33,8	28,8	30,7
NachtAlx	Median	20,5	22,5	31,4	32,0	25,5	27,0
	25. PZ	13,0	14,6	25,3	26,9	14,7	18,1
	75. PZ	29,3	30,1	37,4	38,3	32,0	33,7

Korr.: Korrektur. Maximaler Unterschied 3,7 Punkte.

Zusammenfassend ist erkennbar, dass die abweichenden Intervallgrenzen der neun Fälle in allen untersuchten Parametern lediglich sehr geringe Änderungen in Mittelwerten und Datenverteilung nach sich ziehen. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die hier erarbeiteten Ergebnisse auf das untersuchte Patientenkollektiv zutreffen und nichtsdestotrotz deren Aussagekraft gewährleistet ist.

5. Diskussion

Wie bereits einleitend dargelegt, bilden periphere Blutdruckparameter im klinischen Alltag nach wie vor das Rückgrat zur Beurteilung des kardiovaskulären Systems, wobei sich dabei vor allem die ambulante einmalige sowie die ambulante Langzeitblutdruckmessung mit der Aufzeichnung von Tages- und Nachtmittelwerten als wertvoll erwiesen haben [9, 10]. Mit der Möglichkeit zentrale hämodynamische Verhältnisse non-invasiv zu erfassen und damit verbunden Parameter wie Augmentationsdruck und –index mittels Pulswellenanalyse zu bestimmen, steigt nun das wissenschaftliche Interesse an jenen „neuen Parametern“, deren unabhängiger Vorhersagewert bezüglich Morbidität und Mortalität bereits in zahlreichen Studien unterschiedlicher Patientenkollektive nachgewiesen wurde [14, 16, 18, 19, 21, 33-36]. Auch konnten Unterschiede in der Wirksamkeit antihypertensiver Medikamente auf peripherer und zentraler Ebene beobachtet werden [20, 37, 38]. Überlegungen hinsichtlich routinemäßiger Kontrollen des zentralen Blutdruckprofils in Risikogruppen wurden angestellt, jedoch zunächst von vielen Seiten weitere wissenschaftliche Evidenz für deren prognostische Rolle gefordert; so auch in den Richtlinien zum Management arterieller Hypertonie der *European Society of Cardiology* 2007 [39]. Chronisch dialysepflichtige Patienten gehören dabei aus bereits in der Einleitung ausführlich dargelegten Gründen zu denjenigen Gruppen mit nachweislich hohem kardiovaskulärem Risiko. Daher bildeten sie in einigen Studien auch Zielgruppe für Messung und Beurteilung zentraler hämodynamischer Parameter [14, 27, 40].

Mit dem Vergleich peripherer zu zentraler Blutdrucklage sowie der Begutachtung von Nachtabsenkung und Augmentationsindex bei insgesamt 246 Dialysepatienten soll diese Arbeit an bereits gewonnene Erkenntnissen anknüpfen und zusätzlich neue Informationen hinsichtlich deren Tages- und Nachtverlauf bieten. Mittels Korrelations- und Varianzanalyse wurden Beziehungen zu bereits bekannten Einflussfaktoren überprüft und auf weitere Zusammenhänge hin untersucht.

Die Basisdaten zusammenfassend handelt es sich hier um ein Kollektiv chronisch dialysepflichtiger Patienten mit einer Geschlechterverteilung von 66 Prozent (162) Männern zu 34 Prozent (84) Frauen, einem Altersmedian von 66,1 (52,1; 75,9) Jahren und einem mittleren BMI von 26,2 (SD 5,6). Häufigste Ursache für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz ist mit 19,8 Prozent die diabetische Nephropathie, davon bei 76,2 Prozent auf dem Boden eines Typ II Diabetes mellitus. Bei 79,3 Prozent der Patienten liegt eine arterielle Hypertonie vor und bildet damit den häufigsten aller klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren. Bei ca. drei Viertel der Patienten sind mehr als zwei der fünf erfragten traditionellen Risikofaktoren vorhanden. Eine bereits manifeste KHK oder pAVK ist bei 32,1

Prozent diagnostiziert worden. Mehr als vier Fünftel (88,5%) der Patienten stehen unter antihypertensiver Medikation. Hinsichtlich relevanter Laborparameter liegen ein mittlere Hämoglobinwert von 12,0 g/dl (SD 2,0), ein CRP von 0,7 mg/dl (0,3; 2,8), Kreatinin von 8,5 mg/dl (SD 3,0), Gesamtcholesterin von 179 mg/dl (SD 44) sowie intaktes PTH von 242,5 pg/ml (122,9; 398,6) vor. Das dialysespezifische Kt/V ist durchschnittlich 1,54 (SD 0,26), was sich damit laut den Richtlinien nach *K/DOQI 2006* innerhalb des Zielbereiches befindet [3].

Eine Gegenüberstellung von peripherem zu zentralem Blutdruckprofil ergibt folgendes: SBP- und DBP-Durchschnittswerte präsentieren sich peripher auf einem Niveau von 124 zu 74 mmHg für die gesamte Messperiode sowie 125 zu 75 untertags und 121 zu 72 nachts. Der Pulsdruck bleibt dabei nahezu konstant bei 49 bis 50 mmHg. Im Vergleich liegen zentral-systolische Drücke etwa 9 bis 12 mmHg darunter, unterliegen im Zeitverlauf jedoch nur geringen Schwankungen von 114 mmHg am Tag auf 112 mmHg nachts. Zentral-diastolische Drücke liegen im Schnitt sogar um 2 mmHg oberhalb der peripher gemessenen. Infolgedessen fallen zentrale Pulsdruckwerte im Vergleich zu peripheren 10 bis 13 mmHg niedriger aus.

Nach Durchführung von Korrelations- und Varianzanalysen wird deutlich, dass vor allem DBP und PP peripher wie auch zentral eindeutige Zusammenhänge ($KK > 0,2$ und $< -0,2$; $p < 0,01$) bzw. Gruppenunterschiede ($p < 0,01$) liefern und somit von besonderem Interesse sind. In Bezug auf das Patientenalter ergibt sich hierbei folgender Befund: Je älter ein Patient, desto geringer der diastolische Blutdruck und desto höher der Pulsdruck. Zentral zeigt sich jene Beziehung zum Teil stärker ausgeprägt mit Korrelationskoeffizienten von bis zu 0,461 und einer Signifikanz von durchweg kleiner 0,001. Die Betrachtung der Unterschiede zwischen den einzelnen Altersgruppen bestätigt diesen Trend. Vor allem Patienten zwischen 30 und 39 Jahren besitzen deutlich höhere Diastolen- und weitaus niedrigere Pulsdruckwerte als Patienten von über 79 Jahren. Auffällig ist, dass sich im Vergleich zum Tages- und Gesamtintervall vor allem nachts die am stärksten ausgeprägten Differenzen manifestieren: für den DBP peripher -13,69 und zentral -14,65 mmHg, für den PP peripher 18,42 und zentral 13,42 mmHg. Ausschließlich zentral präsentiert sich darüber hinaus der arterielle Mitteldruck von Patienten über 79 zu jüngeren mit deutlich niedrigeren Werten (max. Diff. -11,29 mmHg), wiederum vor allem in nächtlichen Daten.

Äquivalente Korrelationen, wie sie beim Alter auftreten, lassen sich auch in Bezug auf den BMI erkennen, jedoch von geringerem Ausmaß ($KK > 0,15$ und $< -0,15$; $p < 0,05$) und peripher deutlicher als zentral. Beim Gruppenvergleich von Übergewichtigen mit einem BMI größer 25 zu Normal- und Untergewichtigen sind allerdings hochsignifikante Unterschiede im DBP – peripher wie zentral – feststellbar. Übergewichtige weisen hierbei in allen Messzeiträumen einen 3,92 bis 4,45 mmHg niedrigeren Wert gegenüber der

Vergleichsgruppe auf ($p < 0,025$). Eine detailliertere Gegenüberstellung der einzelnen Gewichtsgruppen ergibt, dass sich peripher- und zentral-diastolisch besonders Normalgewichtigen und Patienten mit Adipositas Grad I voneinander unterscheiden. Ähnlich wie beim Alter, wirkt sich dies nachts maximal aus mit einer Differenz von $-8,26$ mmHg peripher und $-7,43$ mmHg zentral.

Die Prüfung auf Korrelationen zwischen nierenspezifischen Laborparametern und Blutdrucklage erbringt lediglich beim Plasmakreatininspiegel eindeutige Ergebnisse, allerdings in entgegengesetzter Weise wie Alter und BMI. Denn mit steigendem Kreatininwert steigt ebenfalls der periphere und zentrale DBP ($KK > 0,2$; $p < 0,01$), wohingegen sich peripherer und zentraler PP gegenteilig verhalten (peripher: $KK < -0,3$; $p < 0,001$ zentral: $KK < -0,23$; $p \leq 0,001$).

Weitere Ergebnisse finden sich in Bezug auf die Fragestellung, ob eine Hypercholesterinämie oder ein Diabetes mellitus vorliegen. Peripher wie auch zentral erreicht das Patientenkollektiv mit bekannter Fettstoffwechselstörung einen um $3,49$ bis $3,81$ mmHg höheren 24-Stunden und Tagespulsdruck gegenüber Patienten ohne Hypercholesterinämie. Diabetiker zeigen peripher vor allem nachts noch deutlich höhere Pulsdruckwerte (Diff. $5,256$ mmHg), zentral ebenfalls allerdings mit maximaler Ausprägung im 24-Stunden-Intervall (Diff. $5,230$ mmHg). Zusätzlich unterscheiden sie sich im DBP-Niveau, das gegenüber Nicht-Diabetikern peripher bis zu $5,19$ mmHg, zentral bis zu $5,02$ mmHg niedriger ausfällt, auch hier mit der Betonung auf nächtliche Mittelwerte. Der vorliegende Diabetes-Typ spielt hierbei ebenfalls eine wichtige Rolle: Typ-I-Diabetiker erreichen deutlich höhere Werte, wobei sowohl der SBP (peripher: Diff. bis $15,48$ mmHg; zentral: Diff. bis $14,10$ mmHg) als auch der DBP (peripher: Diff. bis $9,52$ mmHg; zentral: Diff. bis $9,23$ mmHg) dieser Veränderung unterliegen und sich damit auch der arterielle Mitteldruck erhöht, der PP jedoch keine signifikanten Unterschiede präsentiert.

Sofern eine arterielle Hypertonie vorliegt, sind höherer Pulsdruckwerte um ca. $4,59$ mmHg (peripher) bzw. $4,22$ mmHg (zentral) erkennbar. Auffällig bei der Gegenüberstellung antihypertensiver Medikamente ist, dass Patienten unter blutdrucksenkender Therapie deutlich höhere SBP-, MBP-, DBP- und PP-Werte zeigen als Patienten ohne Behandlung. Nachweisbar ist dies für jede Medikamentengruppe mit Ausnahme der Beta-Blocker, zudem ohne relevante Unterschiede zwischen peripherem und zentralem Blutdruckprofil. Es ist daher anzunehmen, dass sich trotz Einsatz antihypertensiver Substanzen die Blutdrucklage der Hochdruckpatienten oberhalb derer befindet, die keiner Blutdrucksenkung bedürfen.

Hinsichtlich der kardiovaskulären Ereignisse pAVK und KHK finden sich wiederum Abweichungen in der Ausprägung des peripheren Pulsdruckes, der bei positiver Anamnese zwischen $4,39$ und $4,96$ mmHg höher liegt als bei der Vergleichsgruppe negativer

Vorgeschichte (pAVK: $p < 0,05$; KHK: $p < 0,02$). Zentral ist dieser Sachverhalt lediglich in Bezug auf die KHK-Diagnose zu identifizieren mit etwas geringerem Unterschied von 3,62 mmHg aber äquivalenter Signifikanz ($p < 0,02$).

Ausschließlich zentral finden sich außerdem deutliche Abweichungen im Pulsdruck zwischen männlichem und weiblichem Studienkollektiv. Mit einer maximalen Differenz von etwa -5,16 mmHg besitzen Männer hierbei niedrigere PP-Werte als Frauen. Peripher konnte dieser Sachverhalt nicht nachgewiesen werden.

Die direkte Beziehung zwischen Tages- und Nachtblutdruck liefert die jeweils getrennt für Systole und Diastole errechnete Nacht-Tag-Ratio. Die Verteilung der systolischen Daten für peripher und zentral im Gesamtkollektiv (Median p 0,972, c 0,990; 25. Perzentil p 0,920, c 0,926; 75. Perzentil p 1,092, c 1,031) verdeutlicht, dass drei Viertel der Patienten ein zu geringes Nachtabsenkungsverhalten aufweisen, was normalerweise einen Wert von 0,800 bis kleiner 0,899 annehmen sollte. Anhand der detaillierten Gruppenzuteilung tritt systolisch das Non-Dipping als häufigstes Phänomen im Gesamtkollektiv (peripher 49,7%; zentral 48,8%) auf. Zweitgrößte Gruppe bilden Reversed Dipper (33,0%; 40,9%), gefolgt von Normal Dipper (16,2%; 14,5%) und Overdipper (1,0%; 1,6%). Analog dazu die Verteilung diastolisch, mit jedoch häufigerer normaler (26,7%; 28,1%) bis gesteigerter Nachtabsenkung (3,1%; 3,8%), dagegen seltenerem Non- (43,5%; 43,2%) und reversed Dipping (26,7%; 24,9%).

Eine signifikante Verbindung kann lediglich zwischen Nacht-Tag-Ratio und HbA1c hergestellt werden, die negativ gerichtet und peripher diastolisch stärker ausgeprägt ist (KK -0,220; p 0,047), zentral allerdings systolisch (KK -0,243; p 0,029). Diabetiker und Nichtdiabetiker bzw. Typ-I- und Typ-II-Diabeteskranke unterscheiden sich hierin allerdings nicht.

Varianzanalyse (T-Test, ANOVA) und Gruppenvergleich (Chi-Quadrat-Test) erbringen weder für Nacht-Tag-Ratio noch für Dipping-Typus signifikante Ergebnisse hinsichtlich Grunderkrankung, Alter, Dialysedauer, Gewichtsgruppe und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren. Ein Unterschied kann jedoch zwischen Rauchern bzw. ehemals Rauchenden und Nichtrauchern identifiziert werden: Erstere besitzen eine durchschnittlich niedrigere Nacht-Tag-Ratio und zeigen dementsprechend auch häufiger Normal Dipping im Vergleich dafür weniger reversed Dipping systolisch bzw. weniger Non-Dipping diastolisch. Dieser Unterschied ist allerdings nur auf Grundlage des peripheren Datenpools eindeutig signifikant.

Darüber hinaus kann ein Zusammenhang zwischen ACE-Hemmern und peripher diastolischer Nacht-Tag-Ratio hergestellt werden. Patienten, die mit einem Medikament dieser Klasse behandelt werden, erreichen einen deutlich niedrigeren Wert (Diff. -0,032; p 0,018) und präsentieren im Gruppenvergleich grenzwertig signifikant vermehrtes normales Absenkungsverhalten, dafür seltener reversed Dipping (asympt. Sig.: 0,080). Zentral ist

dieser Effekt nicht nachzuvollziehen, im Gegenteil zeigen hier Patienten unter antihypertensiver Therapie eine höhere Nacht-Tag-Ratio im Vergleich zur Negativgruppe (systolisch: Diff. 0,049; p 0,073; diastolisch: 0,060; p 0,032).

Des Weiteren erreicht die peripher systolische Nacht-Tag-Ratio bei Patienten mit positiver Vorgeschichte für eine pAVK grenzwertig höhere Werte (Diff. 0,028; p 0,097), die normale Nachtabenkung ist zudem signifikant verringert, während reversed und Overdipping häufiger auftreten (asympt. Sig. 0,005).

Die Analyse der Pulswelle ergibt für den ermittelten Augmentationsindex über 24 Stunden folgende Werteverteilung: ein Median von 22,8, ein 25. Perzentil von 13,7 sowie ein 75. Perzentil von 29,8. Im zeitlichen Verlauf ist der Tages-Alx leicht niedriger angesiedelt als der Nacht-Alx, was sich bei geschlechtsgetrennter Betrachtung nur beim weiblichen Kollektiv wiederfindet. Mit Schwerpunkt auf dem nächtlichen Zeitfenster liegen außerdem hochsignifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen vor, wobei das männliche Kollektiv durchschnittlich einen 7,2 bis 10,7 Punkte niedrigeren Augmentationsindex als das weibliche besitzt ($p < 0,001$).

Vom Hersteller ermittelte Referenzbereiche dienen zur Einschätzung des vorliegenden Patientenkollektivs gegenüber einem größeren Vergleichskollektiv (CAFE-Studie). Im individuellen Referenzbereich liegen 65,5 Prozent (133) aller Patienten bzw. 60,7 Prozent (82) aller Männer und 75 Prozent (51) aller Frauen. Unterhalb der Grenze befinden sich 31,5 Prozent und oberhalb 3,0 Prozent des Gesamtkollektivs. Der Gruppenvergleich mittels Chi-Quadrat-Test zeigt daraufhin, dass passend zum obigen Befund sich männliches und weibliches Kollektiv unterscheiden. Im 24-Stunden-Verlauf liegt der Augmentationsindex bei Männern häufiger als erwartet unterhalb der Referenzgrenze und seltener darin bzw. darüber. Beim weiblichen Kollektiv ergeben sich gegensätzliche Verhältnisse. Es finden sich mehr Daten im Referenzbereich und darüber als erwartet, während weniger darunter angesiedelt sind. Eine getrennte Betrachtung von Tages- und Nachtfenster liefert vergleichbare Ergebnisse. Die bereits dargelegte Abhängigkeit des Alx vom Geschlecht zeigt sich hier also bestätigt.

Darüber hinaus kann festgestellt werden, dass sich das untersuchte Patientenkollektiv im Vergleich zur Referenzgruppe auf einem eher niedrigeren Alx-Niveau etabliert. Wichtigste Einflussgröße bildet dabei die Körpergröße mit hochsignifikanten Zusammenhängen von kleiner 0,001 über alle drei Messfenster und hoher Korrelationsstärke bis zu -0,398. Je höher also die Körpergröße, desto geringer das Ausmaß des Augmentationsindex.

Ein weiterer eindeutiger Zusammenhang kann zum Alter hergestellt werden. Dieser zeigt sich als positiv gerichtet und ist vor allem nachts offenkundig (KK 0,252; p 0,001), während

er tagsüber als nicht signifikant definiert werden muss (KK 0,098; p 0,162). Bestätigung erfährt dieser Gegenstand durch die Varianzanalyse zwischen Patienten der Altersgruppe acht zu Gruppe drei mit einem um 12,49 Prozent niedrigeren nächtlichen Alx für die Erstgenannten (p 0,056).

Schwächer präsentieren sich die Daten im Hinblick auf den HDL-Spiegel, Kreatinin, Kt/V sowie BMI. Mit steigendem HDL und Kt/V steigt auch der Augmentationsindex (HDL: KK 0,202; p 0,014; Kt/V: KK 0,157; p 0,054), während er mit Erhöhung des BMI und Kreatininwertes fällt (BMI: KK -0,137; p 0,051; Kreatinin: KK -0,132; p 0,064). Auffällig beim Plasmakreatininspiegel allerdings, er korreliert nachts deutlich stärker mit dem erreichten Augmentationsindex (KK -0,207; p 0,005) als am Tag bzw. über 24 Stunden.

Nebendiagnosen und kardiovaskuläre Risiken scheinen ebenfalls Einfluss auf den Alx-Wert zu nehmen. Wichtigster Faktor ist dabei das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus sowie der Diabetes-mellitus-Typ. Bei Hochdruckpatienten sind um bis zu 7,3 Punkte höhere Werte erkennbar, bei Typ-I-Diabetes um bis ca. 8 Punkte gegenüber Typ-II. Ein weiterer Unterschied, allerdings in gegensätzlicher Weise als man es erwarten würde, ergibt sich im Hinblick auf das Rauchverhalten: Patienten mit positiver Raucheranamnese zeigen dabei einen um bis zu 5,8 Punkte niedrigeren Wert als Nichtraucher.

Vor dem Hintergrund des aktuellen Forschungsstandes sollen nun die oben zusammengefassten Ergebnisse bewertet werden. Es sei dabei allerdings noch einmal ausdrücklich darauf hingewiesen, dass es sich bei dieser Arbeit um einen Querschnitt – also um eine Beschreibung von gefundenen Zusammenhängen und Unterschiede handelt – die keine Rückschlüsse auf das jeweilige Outcome der Patienten zulässt, sondern darüber lediglich Vermutungen anhand bereits nachgewiesener Sachverhalte anstellt.

Im nationalen Kontext erweist sich das Studienkollektiv dieser Arbeit in den wesentlichen Basisdaten als repräsentativ. Wie aus dem letzten Jahresbericht zur Nierenersatztherapie in Deutschland hervorgehend [1] liegt der Altersmedian prävalenter Dialysepatienten bei 66 Jahren, was dem hier ermittelten entspricht. Ebenso ist die Verteilung des Geschlechtes im Studienkollektiv nahezu identisch (ca. 60% Männer und 40% Frauen). Die Rangfolge der zur Dialysepflichtigkeit führenden Erkrankungen stimmen hinsichtlich der drei häufigsten Krankheitsbildern überein: an erster Stelle die Diagnose Diabetes mellitus, im Anschluss die Glomerulonephritis und drittens vaskuläre Nierenschädigungen. Es finden sich allerdings in der vorliegenden Population deutlich mehr Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unklarer Genese (20% im Vergleich zu 8%). Weitere Krankheitsbilder unterscheiden sich in ihrer Einteilung, weshalb deren Vergleich an dieser Stelle nicht näher ausgeführt wird. Hinsichtlich BMI und Laborparametern werden in dieser Quelle keine Angaben gemacht. Im

Großen und Ganzen kann jedoch das hier untersuchte Patientenkollektiv als ein kleines Abbild der Situation von Dialysepatienten in Deutschland angesehen werden.

Betrachtet man unsere Ergebnisse für periphere und zentrale Blutdrucklage, ergibt sich wie bereits angeführt ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen Patientenalter und Diastolen- bzw. Pulsdruckwerten. Laut *McEniery et al.* können dabei folgende Verhältnisse als Konsequenzen normaler vaskulärer Alterungsprozesse aufgefasst werden: peripher wie zentral ein stetig steigender systolischer Druck, ein an Höhe zunehmender Diastolenwert bis zum 50. Lebensjahr, der anschließend absinkt, sowie ein dazu umgekehrtes Verhalten des Pulsdruckes [41]. Anhand unserer Datenlage lässt sich dieser Sachverhalt nur teilweise bestätigen, denn weder peripher noch zentral konnten steigende systolische Drücke nachgewiesen werden. Das Verhalten von Diastole und Pulsdruck erscheint allerdings mit *McEnierys* Ergebnissen vergleichbar, wenngleich zum Teil deutliche Unterschiede in der Ausprägung und zeitlichen Abfolge erfasst werden können. Unsere Ergebnisse weisen eine maximale Differenz von rund 13 mmHg beim peripheren DBP auf, der von 81 mmHg bei 30 bis 39 Jährigen auf 67 mmHg im Alter von über 79 Jahren abfällt. In der Normalbevölkerung findet sich lediglich eine Differenz von 6 mmHg [41], wobei die Werte durchschnittlich nicht unterhalb von 70 mmHg liegen. Die Altersunterschiede in den Pulsdruckmittelwerten erreichen ein vergleichbares Ausmaß von rund 16 mmHg maximal. Nur nachts können in unseren Daten größere Differenzen von bis 18 mmHg beobachtet werden, wiederum zwischen den beiden o. g. Altersgruppen. Zentral-diastolische Werte können leider nicht gegenübergestellt werden, da von *McEniery et al* nicht aufgelistet, die zentralen Pulsdruckdaten reichen in unserer Studie von etwa 31 bis 44 mmHg, während sie im Vergleichskollektiv auch auf höhere Werte ansteigen. Niereninsuffiziente Patienten scheinen also mit dem Alter noch niedrigere peripher-diastolische Drücke zu haben, das periphere Pulsdruckniveau verhält sich dabei allerdings analog zu dem der Normalbevölkerung und erscheint zentral sogar niedriger. Abfall des DBP und Anstieg des PP beginnen in unserer Studienpopulation dagegen peripher wie zentral schon mit dem 40. Lebensjahr, somit etwa 10 Jahre früher als in *McEnierys* Daten [41]. Dass sich gerade bei dem Parameter DBP und PP in unserer Patientengruppen Abweichungen von der Norm finden, lässt vermuten, dass hier vor allem die Gefäßsteifigkeit eine große Rolle spielt, die auf Blutdruckebene ja besonders in jenen Werten ihren Ausdruck findet. Wie in zahlreichen Studien nachgewiesen, verlieren Gefäße mit fortschreitendem Alter an Elastizität [12, 15, 41-43], was im Vergleich zum Gesunden bei unserem Kollektiv allerdings verfrüht stattzufinden scheint. Da es sich hier um Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz handelt und davon auszugehen ist, dass deren kardiovaskuläres System durch die chronische Erkrankung beeinträchtigt wurde und wird, waren abweichende Ergebnisse daher zu erwarten. Sie unterstreichen das erhöhte

Herz-Kreislauf-Risiko und die Wichtigkeit, dieses so früh wie möglich zu erkennen und genau zu quantifizieren.

Ebenfalls zu den traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren zählend ist das Vorliegen von Übergewicht. Daher wurde auch hier der Zusammenhang zwischen BMI bzw. Gewichtsgruppe und peripherer nebst zentraler Hämodynamik untersucht. Wieder stehen Diastolen- und Pulsdruckdaten im Vordergrund, indem Ersteres mit steigendem BMI abnimmt, Zweiteres zunimmt. Diese Verhältnisse präsentieren sich dabei peripher deutlicher als zentral. Unterschiede zwischen Gruppen niedrigerem zu hohem BMI betreffen lediglich das DBP-Niveau mit Schwerpunkt auf dem Nachtintervall. Während in einigen Studien gezeigt werden konnte, dass sich ein erhöhter BMI bei Patienten unter Nierenersatztherapie positiv auf deren Überleben auswirkt [44, 45], zeigen sich in unserem Kollektiv doch deutliche Veränderungen des peripheren und zentralen Blutdruckprofils. Wenn man an den zum Alter formulierten Gedankengang anknüpft, könnten derartige Veränderungen des DBP und PP auch für übergewichtige Dialysepatienten eine zunehmende Gefäßsteifigkeit bedeuten, wie es für Patienten mit metabolischem Syndrom, bei denen Ähnliches beobachtet wurde, vermutet wird [46].

Analog verhält es sich für weitere als kardiovaskulär relevant anerkannte Faktoren: Sofern eine Hypercholesterinämie und damit eine Fettstoffwechselstörung bei den hier untersuchten Dialysepatienten vorliegt, ist ein erhöhter Pulsdruck – peripher wie zentral – zu erkennen. Ebenso bei arterieller Hypertonie und bereits stattgehabten kardiovaskulären Ereignissen wie pAVK – hier peripherer PP erhöht – und KHK – hier nur zentral ein PP-Anstieg erkennbar. Wieder unter der Prämisse, dass DBP und PP besonders auf zentraler Ebene als Marker für die Gefäßsteifigkeit fungieren [15, 43] und einen hohen prädiktiven Wert hinsichtlich Morbidität und Mortalität besitzen [14, 17, 19, 21, 33, 47-49], erscheinen zusätzlich gegenwärtige Risikofaktoren bei Dialysepatienten diese also noch zu erhöhen.

Deutlicher noch als bei bekannter arterieller Hypertonie und in beiden Parametern nachweisbar sind die genannten Veränderungen des Blutdruckprofils bei Diabetikern. Vereinbar mit aktuellem Kenntnisstand könnte sich hierin das nachgewiesene höhere Herz-Kreislauf-Risiko bei vorliegendem Diabetes widerspiegeln [2].

Große Unterschiede zwischen peripherem und zentralem Blutdruck abhängig von der medikamentösen Einstellung können wir entgegen aktueller Kenntnisse [20, 37, 38] anhand unseres Studienkollektivs nicht nachvollziehen, zumindest was die reine Betrachtung der Blutdruckparameter betrifft. Allerdings ist das hier vorliegende Studiendesign auch nicht wie die Vergleichsarbeiten der aktuellen Literatur auf einen gezielten Medikamentenvergleich ausgelegt, sondern beabsichtigt dies nur am Rande zu beleuchten.

Auch die Tatsache, dass bisher viele Studien konstatieren, Männer wiesen schlechtere Konstellationen von Herz-Kreislauf-Parametern auf und seien daher gegenüber Frauen stärker gefährdet [50, 51], kann an unseren Daten nicht abgelesen werden. Im Gegenteil zeigen männliche Studienteilnehmer ein höheres Diastolen- und niedrigeres Pulsdruckprofil, was eher auf einen begünstigten Gefäßstatus bei Männern hinweisen würde. Dieser Sachverhalt lässt sich dabei nur auf dem Boden zentraler Daten erheben mit einem stärkeren Unterschied im Pulsdruck.

Die Blutdruckänderungen zusammenfassend präsentieren sich vor allem auf zentraler Ebene und im nächtlichen Intervall die hier beschriebenen Ergebnisse. Die Durchführung einer Langzeitblutdruckmessung und die Ableitung zentraler Drücke haben deshalb durchaus ihre Berechtigung und sollten häufiger Anwendung finden, um dadurch vielleicht einen größeren Teil kardiovaskulär gefährdeter Patienten zu identifizieren bzw. früher auf Veränderungen aufmerksam zu werden.

Zur weiteren Einschätzung des Blutdruckprofils im Langzeitverlauf haben sich vor allem die Berechnung der Nacht-Tag-Ratio sowie die Gruppeneinteilung nach jeweiligem Nachtabsenkungsverhalten durchgesetzt (Dipping). Wie *Middeke et al.* in seinem Review 2005 zusammenfasste, ist die nächtliche Blutdruckabsenkung von großer Bedeutung in Bezug auf kardiovaskuläre Komplikationen [10]. So korrelieren sowohl das Overdipping als auch das Non- und reversed Dipping mit erhöhter Myokardinfarktrate [52] sowie zerebrovaskulären Erkrankungen [53] vor allem bei Älteren, Hypertoniepatienten, hypertensiven Diabeteskranken und Niereninsuffizienzpatienten [10, 54, 55]. Vergleiche zentraler Nacht- und Tageswerte in Form der zentralen Nacht-Tag-Ratio wurden hier ebenfalls durchgeführt, wozu sich in der aktuellen Literatur noch keine Daten finden. Es zeigte sich, dass die zentrale in Ausmaß und Abhängigkeit stark mit der peripheren korrelierte und dementsprechend kaum zusätzliche Informationen bot. Die weitere Diskussion bezieht sich daher auf periphere Blutdruckverhältnisse.

Dabei fällt bei unserem Patientenkollektiv auf, dass trotz durchweg guter Blutdruckeinstellung rund drei Viertel der Patienten systolisch und diastolisch eine zu geringe Nachtabsenkung zeigen und demnach zur Non- oder Overdipping-Gruppe zählen. Nach *Tripepi et al.* wäre dies mit einer deutlich höheren kardiovaskulären und allgemeinen Mortalität verbunden [56]. Ob sich derartige Verhältnisse auch in unserem Kollektiv beobachten lassen, bleibt abzuwarten und wird in Form einer anderen Arbeit diskutiert werden. Erwähnenswert ist allerdings schon jetzt, dass das Geschlecht in unserer Datenlage keine signifikante Rolle zu spielen scheint, da sich ähnliche Verteilungen der einzelnen Dipping-Typen ergeben.

Interessanterweise finden sich allerdings unerwartete Differenzen zwischen Patienten positiver und negativer Raucheranamnese. Sowohl die systolische als auch diastolische Nacht-Tag-Ratio sind bei Rauchern niedriger als bei Nichtrauchern, die Verteilung des Dippingverhaltens bestätigt dies dadurch, das vermehrt normales Nachtabenkungsverhalten beobachtet werden kann. Unsere Datenerhebung berücksichtigte allerdings keine genauen Angaben zum Ausmaß des Nikotinkonsums (PackYears) und wie lange dieser zurückliegt, was unsere Ergebnisse relativiert und deren Aussagekraft limitiert.

Nicht zu erwarten war außerdem, dass bei unseren Patienten die diastolische Nacht-Tag-Ratio in inverser Korrelation zum erhobenen HbA1c-Spiegel steht.

Eine Abhängigkeit von der Art der medikamentösen Behandlung, die beim Blutdruckprofil eher nebensächlich zu sein scheint, lässt sich bei der systolischen und diastolischen Nacht-Tag-Ratio allerdings vermuten: Unter ACE-Hemmer-Therapie erweisen sich diese niedriger als in der Patientengruppe ohne Therapie. Der Vorteil dieser Medikamentenklasse, wie er bereits in der CAFE-Studie dargelegt wurde [20], könnte somit auch für unserer Studienpopulation angenommen werden.

Bestätigung für die kardiovaskuläre Aussagekraft der systolischen Nacht-Tag-Ratio findet sich hier in Bezug auf Diagnose pAVK, denn in der Gruppe mit positiver Vorgeschichte werden deutlich höhere Werte beobachtet.

Abschließend erfolgte die Analyse der Pulswelle. Dabei sind Pulswellenreflexionen im Gefäßbaum laut aktueller Lehrmeinung nachweislich unabhängige Risikofaktoren für Morbidität – vor allem im Bezug auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen – und Mortalität ungeachtet der Ursache. Auch Komplikationen, wie das Auftreten einer Restenose nach erfolgtem Stenting bei KHK-Patienten, finden sich bei vermehrten Reflexion häufiger und es bestehen eindeutige Korrelationen zu anerkannte Risiko-Scoring-Systeme, wie sie bei *Nürnberger et al* gefunden wurden [16, 17, 21, 27, 34-36, 57]. Als Maß dieser reflektierten Pulswellen im Gefäßsystem dient der Augmentationsindex, der mittels Pulswellenanalyse auch in dieser Arbeit ermittelt wurde.

Analog zur Situation in der Normalbevölkerung nach *McEniery et al.* können dabei auch in unserem Dialysekollektiv mit dem Alter steigende Alx-Werte nachgewiesen werden, mit der Einschränkung, dass dies nur für nächtliche und 24-Stunden-Mittelwerte gilt. Im Vergleich zum Gesunden liegen hier die jüngeren Patienten (20 und 39 Jahre) allerdings auf einem bis zu 10 Prozent höheren (2-9% vs. 19%), ältere Patienten (ab 40 Jahren) auf einem eher niedrigerem Niveau von wiederum bis etwa 10 Prozent Unterschied (30-35% vs. 23%) [41].

Weitere wichtige Einflussgrößen wie Geschlecht, Körpergröße und Gewicht bzw. BMI, deren Bedeutung zum Teil auch schon an Dialysepatienten beobachtet werden konnte [27, 35, 58],

zeigen auch hier ihre Wirkung: Männliche Studienteilnehmer erreichen einen niedrigeren, insofern „besseren“ Alx-Wert gegenüber weiblichen. Mit steigender Körpergröße sinkt das Alx-Niveau, wobei Marchais et al. die geringe Körpergröße sogar als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen identifizierte [27]. Der inverse Zusammenhang zwischen Augmentations- und Body-Mass-Index, wie er auch hier erhoben wurde, könnte auf Gefäßebene das wiederum für Dialysepatienten beschriebenen vorteilhafte Outcome bei erhöhtem Körpergewicht und BMI bekräftigen [44, 45].

Eindeutige Unterschiede in Verbindung mit dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie als Nebendiagnose ist in unserer Datenlage ebenfalls nachzuweisen und reiht sich damit in Erkenntnisse von *Marchais*, *Covic* und *Nürnbergger et al.* ein, die alle eine Verbindung von Bluthochdruck bzw. Herzveränderungen zum Augmentationsindex dokumentierten [27, 30, 35, 58].

Hinsichtlich Vorliegens eines Diabetes mellitus können wir allerdings nur Abweichungen bei Typ-I-Diabeteskranken aufdecken, die höhere Stufen im Augmentationsindex erreichten.

Ebenso bezüglich des Rauchens, das erwiesenermaßen auch bei terminal niereninsuffizienten Patienten zu den Faktoren gehört, die ein erhöhtes Herz-Kreislauf-Risiko nach sich ziehen [59, 60], können wir die Lehrmeinung mittels unserer Pulswellenanalyse nicht bestätigen. Raucher und ehemals Rauchende erzielen durchweg signifikant niedrigere Augmentationswerte im Vergleich zu Nichtrauchern. Wie auch bei den Resultaten zur Nacht-Tag-Ratio müssen allerdings o. g. Einschränkungen unserer Datenerhebung für dieses Kriterium berücksichtigt werden.

Ein weiterer zunächst verwundernder Zusammenhang lässt sich außerdem zwischen Kreatinin, Kt/V und Augmentationsindex herstellen. Bei sinkenden Kreatinin bzw. steigendem Kt/V, was eigentlich Zeichen effektiver Dialysebehandlung sind, treten auch Pulswellenreflexionen am Herzen verfrüht ein, infolgedessen ein erhöhter Augmentationsindex. Dieser Zusammenhang verstärkt sich zudem im Nachtintervall. Vor dem Hintergrund der HEMO-Studie, die das Überleben von Dialysepatienten in Abhängigkeit von Dialysedosis und Membranen untersucht hat und dabei keinen signifikanten Benefit von höherer Dialysedosis (Kt/V um 1,71) im Vergleich zu geringerer (Kt/V um 1,32) finden konnte [61], liefern unserer Ergebnisse vielleicht ein vaskuläres Korrelat dessen. Denn auch hier kann kein Vorteil, sondern wenn überhaupt eher ein Nachteil höherer Kt/V- und Kreatininwerte beobachtet werden.

Im Rückblick erweist sich die allgemeine hämodynamische Situation in unserem Patientenkollektiv als wünschenswert. Damit ist gemeint, dass peripher wie zentral die für Dialysepatienten empfohlenen Blutdruckgrenzen von $\leq 130/80$ mmHg eingehalten werden [8] und sich das Blutdruckniveau unserer Population im Vergleich zu anderen Studien an

Dialysepatienten als deutlich besser herausstellt [14, 17, 56, 58, 62]. Auch die Werte für den Augmentationsindex erscheinen vergleichbar mit dem Niveau der Normalbevölkerung [41] und dem anderer Studien [17, 58, 62], obwohl letztere zum Teil jüngere Patientenkollektive untersucht haben. Man kann daher davon ausgehen, dass die hier vorliegende medikamentöse Einstellung gute Wirkung zeigt und die medizinische Überwachung des Herz-Kreislauf-Systems erfolgreich ist, was eventuell Grund dafür sein könnte, dass einige risikobehaftete Konstellationen in dieser Studie nicht so deutlich zur Darstellung kommen.

6. Zusammenfassung

Die Erfassung des peripheren Blutdruckprofils – dabei vor allem die Langzeitmessung – hat sich in der klinische Routine zur Beurteilung des kardiovaskulären Systems durchgesetzt. Sie bildet nach wie vor wichtigste Grundlage für Diagnostik und medikamentöse Einstellung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, obwohl sich an Endorganen wie Herz, Gehirn und Niere nachweislich nicht der periphere sondern der sogenannte zentrale Druck auswirkt. Durch Etablierung neuer nicht-invasiver Verfahren, die anhand brachialer Blutdruckdaten über mathematische Transferfunktionen zuverlässig zentrale ermitteln können, wird dessen Monitoring zusehends vereinfacht. Nachdem wissenschaftlich nachgewiesen konnte, dass Blutdruckveränderungen auf zentraler Ebene nicht zuverlässig durch die periphere Blutdruckmessung wiedergegeben werden können und dass auch antihypertensiv wirksame Pharmaka unterschiedlich stark aortale Drücke senken, finden nun Geräte mit dieser Funktion vermehrt Anwendung, vor allem bei Risikogruppen wie KHK- und Hämodialysepatienten. Daher ist die aktuelle Diskussion darüber, ob anstelle peripherer die zentrale Blutdruckmessung Eingang in gegenwärtige Leitlinien finden und zur Medikamenteneinstellung verwendet werden soll, nicht verwunderlich. Expertenkreise sind sich allerdings einig, dass dafür weitere wissenschaftliche Evidenz von Nöten ist und das zentrale Blutdruckprofil dazu vorher im Hinblick auf Einflussgrößen und Abhängigkeiten untersucht werden sollte.

Um dem nachzukommen und darüber hinaus einen Überblick über Langzeitverlauf von zentralen Drücken und Pulswellenparametern zu verschaffen, wurden in dieser Arbeit von 246 ambulanten Hämodialysepatienten zentrale Blutdruckprofile und Pulswellenanalysen erstellt. Für die Untersuchungen wurde der Mobil-O-Graph 24h PWA Monitor der Firma I.E.M. (Stolberg, Deutschland) verwendet, der anhand oszillometrischer Messung brachialer Drücke zentrale berechnet und eine Pulswellenanalyse unter Angabe von Augmentationsdruck und –index durchführt. Die ermittelten Werte wurden jeweils für drei unterschiedliche Zeiträume getrennt beurteilt: 24-Stunden-, Tages- und Nachtintervall. Zum direkten Vergleich zwischen Tages- und Nachtmittelwert wurde die Nacht-Tag-Ratio und anhand derer das vorliegende Dippingverhalten bestimmt. Die Erfassung der anthropometrischen Daten, der Diagnosen und der klinischen Vorgeschichte sowie der Laborparameter erfolgte anamnestisch und anhand der medizinischen Dokumentation der einzelnen Dialysezentren. Für die statistische Auswertung wurden mittels SPSS 20 Korrelationsanalysen, T-Test, ANOVA- und Chi-Quadrat-Test durchgeführt, das Gesamtkollektiv dazu gegebenenfalls hinsichtlich bestimmter Charakteristika in Untergruppe eingeteilt.

Die Zielsetzung dieser Arbeit lag dabei vor allem darauf, zentrale (inklusive Nacht-Tag-Ratio und Pulswellenanalyse) und periphere Druckverhältnisse in ihrem Verlauf über einen längeren Zeitraum zu vergleichen und deren Abhängigkeit zu bereits etablierten Risikofaktoren zu überprüfen. Dabei konnte gezeigt werden, dass analog zum peripheren auch der zentrale Blutdruck eine Tag-Nacht-Rhythmik aufweist mit allerdings geringerer Absenkung und insgesamt ein niedrigerem Druckniveau. In der Korrelationsanalyse zeigten vor allem DBP und PP signifikante Zusammenhänge mit Alter, BMI und kardiovaskulär relevanten Nebendiagnosen – insbesondere Diabetes mellitus – und verhielten sich dabei gegensätzlich zueinander. Während der DBP mit Zunahme von Alter und BMI bzw. bei Vorliegen von relevanten Begleiterkrankungen fiel, stieg dabei der PP. Vornehmlich im nächtlich und im zentralen Profil war dies maximal ausgeprägt. Darüber hinaus ließ sich zentral ein deutlich niedrigeres Pulsdruckniveau bei männlichen gegenüber weiblichen Studienteilnehmern erkennen, deren geschlechtsabhängiges erhöhtes kardiovaskuläres Risiko war hier somit nicht nachvollziehbar. Außerdem konnte in Bezug auf das Patientenalter im Vergleich zur Normalbevölkerung gezeigt werden, dass der Anstieg des PP und gleichzeitige Abfall des DBP bei unserem Kollektiv schon in jüngeren Jahren eintritt, was die Vermutung einer vorzeitigen Gefäßalterung aufwirft. Hinsichtlich der Nacht-Tag-Ratio konnten wir bei mehr als drei Viertel der Patienten einen Wert insbesondere systolisch von größer 0,920 nachweisen und dementsprechend einen überwiegenden Anteil an verminderter Nachtabsenkung beobachten. Angedeutet zeigte sich dabei ein positiver Effekt unter ACE-Hemmer-Therapie, der mit einer niedrigeren Nacht-Tag-Ratio vergesellschaftet war. Die Durchführung einer Nacht-Tag-Ratio basierend auf zentralen Daten brachte allerdings keine zusätzlichen Informationen. Für Pulswellenanalyse und Augmentationsindex konnte die aktuelle Datenlage bestätigt werden: Einflussgrößen wie Geschlecht, Alter und Körpergröße zeigten auch in unserem Kollektiv ihre Wirkung. So wiesen männliche Patienten einen signifikant niedrigeren Alx gegenüber weiblichen auf, jüngere gegenüber älteren und kleinere gegenüber größeren Patienten. Ebenso waren Zusammenhänge mit den Diagnosen arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus Typ I erkennbar, bei denen beide ein erhöhte Augmentationsindex im Vergleich zur negativen Kontrollgruppe vorlag. Überraschende Ergebnisse lieferte Pulswellenanalyse im Hinblick auf BMI, Kreatinin, Kt/V und Raucheranamnese. Bei steigendem BMI, Kreatinin und Kt/V veränderte sich der Augmentationsindex gegenläufig. Ein Benefit für höheren BMI und nicht zu strenge DialyseEinstellung könnte möglicherweise dadurch auf Gefäßebene ihren Ausdruck finden. Patienten mit positiver Raucheranamnese scheinen ebenfalls einen besseren weil niedrigeren Augmentationsindex zu erreichen, allerdings ist hier unserer Datenerhebung nicht detailliert genug, da wir keine Angaben zu Menge und Zeitraum des Nikotinabusus erfragten. Hinsichtlich des Vergleichs zwischen Tages- und Nacht-Alx-Daten konnte nur ein geringer Unterschied bei weiblichen Patienten beobachtet werden, wo der nächtliche Median

höher angesiedelt war. Bei männlichen Teilnehmern war die Datenlage eher konstant jedoch weit gestreut. Auffällig war auch hier wieder die maximale Ausprägung von Differenz und Signifikanz der einzelnen Korrelationen im Nachtintervall.

Insgesamt zeigte sich unser Patientenkollektiv jedoch antihypertensiv sehr gut eingestellt, was sich im Vergleich zum Gesunden und zu Dialysekollektiven anderen Studien in teilweise besseren Werten niederschlug. Die nachweislich günstige Blutdrucksituation könnte möglicherweise daher Grund für ein besseres Outcome der Patienten in unserer Studie sein, obwohl auch bei diesen risikoreiche Verhältnisse bestehen. Ob dies der Fall sein wird, kann anhand dieser Arbeit nicht geklärt werden, wird aber an anderer Stelle mittels Follow-up eingehend untersucht werden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass auch anhand unserer Daten die Langzeitblutdruckmessung mit der Dokumentation nächtlicher Werte für die kardiovaskuläre Risikoeinschätzung als unerlässlich erscheint, da viele hier gefundene Zusammenhänge gerade nachts maximal oder überhaupt auftraten. Dasselbe gilt für die zentrale Messung einschließlich Pulswellenanalyse, die ebenfalls Sachverhalte vor allem nachts präsentierte, ohne dass sie in diesem Ausmaß peripher zu identifizieren waren. Das Monitoring zentraler Hämodynamik über einen längeren Zeitraum scheint daher klinisch von Vorteil zu sein, um Gefäßstatus und kardiales System einzuschätzen. Ob sich diese Erkenntnisse auch im Follow-up bewahrheiten lassen, bleibt abzuwarten. Weitere Untersuchungen auf Tag-Nacht-Rhythmik zentraler Parameter erscheinen hier allerdings sinnvoll und die Analyse von möglicher Nachtabsenkung auf zentraler Ebene als vielversprechend. Vielleicht lassen sich dabei auch signifikante Unterschiede zwischen Dialyse und interdialytischem Intervall feststellen, die hier nicht erörtert wurden.

7. Literaturverzeichnis

1. Frei, U. and H.J. Schober-Halstenberg, *Nierenersatztherapie in Deutschland*, in *Bericht 2006-2007*, QuaSi-Niere, Editor. 2008, QuaSi-Niere gGmbH: Berlin. p. 64.
2. de Jager, D.J., D.C. Grootendorst, K.J. Jager, P.C. van Dijk, L.M. Tomas, D. Ansell, F. Collart, P. Finne, J.G. Heaf, J. De Meester, J.F. Wetzels, F.R. Rosendaal, and F.W. Dekker, *Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis*. JAMA, 2009. 302(16): p. 1782-9.
3. Hemodialysis Adequacy Work, G., *Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006*. Am J Kidney Dis, 2006. 48 Suppl 1: p. S2-90.
4. Iwashima, Y., T. Horio, Y. Takami, T. Inenaga, T. Nishikimi, S. Takishita, and Y. Kawano, *Effects of the creation of arteriovenous fistula for hemodialysis on cardiac function and natriuretic peptide levels in CRF*. Am J Kidney Dis, 2002. 40(5): p. 974-82.
5. Yigla, M., Z. Abassi, S.A. Reisner, and F. Nakhoul, *Pulmonary hypertension in hemodialysis patients: an unrecognized threat*. Semin Dial, 2006. 19(5): p. 353-7.
6. London, G.M., A.P. Guerin, S.J. Marchais, F. Metivier, B. Pannier, and H. Adda, *Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality*. Nephrol Dial Transplant, 2003. 18(9): p. 1731-40.
7. Herold, G., *Innere Medizin*. 2011, Köln: Gerd Herold.
8. Kidney Disease Outcomes Quality, I., *K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease*. Am J Kidney Dis, 2004. 43(5 Suppl 1): p. S1-290.
9. Dolan, E., A. Stanton, L. Thijs, K. Hinedi, N. Atkins, S. McClory, E. Den Hond, P. McCormack, J.A. Staessen, and E. O'Brien, *Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study*. Hypertension, 2005. 46(1): p. 156-61.

10. Middeke, M., [*U-shaped relationship between nocturnal blood pressure and organ impairment*]. Dtsch Med Wochenschr, 2005. 130(46): p. 2640-2.
11. Weber, T., *Pulswellengeschwindigkeit, zentraler Blutdruck und Augmentationsindex - "neue" Parameter zur Beschreibung eines Endorganschadens der arteriellen Strombahn bei Hypertonie. Pathophysiologie, Methodik, prognostische Bedeutung, Empfehlungen*. Austrian Journal of Hypertension, 2008. 1: p. 7-13.
12. Laurent, S., J. Cockcroft, L. Van Bortel, P. Boutouyrie, C. Giannattasio, D. Hayoz, B. Pannier, C. Vlachopoulos, I. Wilkinson, and H. Struijker-Boudier, *Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications*. Eur Heart J, 2006. 27(21): p. 2588-605.
13. Klinker R., P.H.-C., Kurtz A., Silbernagl S., *Physiologie*. 2010.
14. Safar, M.E., J. Blacher, B. Pannier, A.P. Guerin, S.J. Marchais, P.M. Guyonvarc'h, and G.M. London, *Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease*. Hypertension, 2002. 39(3): p. 735-8.
15. Nurnberger, J., A. Mitchell, R.R. Wenzel, T. Philipp, and R.F. Schafer, [*Pulse wave reflection. Determination, extent of influence, analysis and use options*]. Dtsch Med Wochenschr, 2004. 129(3): p. 97-102.
16. Weber, T., J. Auer, F. O'Rourke M, E. Kvas, E. Lassnig, G. Lamm, N. Stark, M. Rammer, and B. Eber, *Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions*. Eur Heart J, 2005. 26(24): p. 2657-63.
17. London, G.M., J. Blacher, B. Pannier, A.P. Guerin, S.J. Marchais, and M.E. Safar, *Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure*. Hypertension, 2001. 38(3): p. 434-8.
18. Pini, R., M.C. Cavallini, V. Palmieri, N. Marchionni, M. Di Bari, R.B. Devereux, G. Masotti, and M.J. Roman, *Central but not brachial blood pressure predicts*

- cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICARE Dicomano Study.* J Am Coll Cardiol, 2008. 51(25): p. 2432-9.
19. Roman, M.J., R.B. Devereux, J.R. Kizer, E.T. Lee, J.M. Galloway, T. Ali, J.G. Umans, and B.V. Howard, *Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study.* Hypertension, 2007. 50(1): p. 197-203.
 20. Williams, B., P.S. Lacy, S.M. Thom, K. Cruickshank, A. Stanton, D. Collier, A.D. Hughes, H. Thurston, and M. O'Rourke, *Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study.* Circulation, 2006. 113(9): p. 1213-25.
 21. Vlachopoulos, C., K. Aznaouridis, M.F. O'Rourke, M.E. Safar, K. Baou, and C. Stefanadis, *Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis.* Eur Heart J, 2010. 31(15): p. 1865-71.
 22. Agarwal, R., A.R. Nissenson, D. Batlle, D.W. Coyne, J.R. Trout, and D.G. Warnock, *Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States.* Am J Med, 2003. 115(4): p. 291-7.
 23. Agarwal, R., *Hypertension and survival in chronic hemodialysis patients--past lessons and future opportunities.* Kidney Int, 2005. 67(1): p. 1-13.
 24. *Acute intradialytic well-being: results of a clinical trial comparing polysulfone with cuprophan.* Bergamo Collaborative Dialysis Study Group. Kidney Int, 1991. 40(4): p. 714-9.
 25. Joannides, R., E.H. Bakkali, F. Le Roy, O. Rivault, M. Godin, N. Moore, J.P. Fillastre, and C. Thuillez, *Altered flow-dependent vasodilatation of conduit arteries in maintenance haemodialysis.* Nephrol Dial Transplant, 1997. 12(12): p. 2623-8.

26. Pannier, B., A.P. Guerin, S.J. Marchais, F. Metivier, M.E. Safar, and G.M. London, *Postischemic vasodilation, endothelial activation, and cardiovascular remodeling in end-stage renal disease*. *Kidney Int*, 2000. 57(3): p. 1091-9.
27. Marchais, S.J., A.P. Guerin, B.M. Pannier, B.I. Levy, M.E. Safar, and G.M. London, *Wave reflections and cardiac hypertrophy in chronic uremia. Influence of body size*. *Hypertension*, 1993. 22(6): p. 876-83.
28. Blacher, J., A.P. Guerin, B. Pannier, S.J. Marchais, M.E. Safar, and G.M. London, *Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease*. *Circulation*, 1999. 99(18): p. 2434-9.
29. Guerin, A.P., J. Blacher, B. Pannier, S.J. Marchais, M.E. Safar, and G.M. London, *Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure*. *Circulation*, 2001. 103(7): p. 987-92.
30. Covic, A., N. Mardare, P. Gusbeth-Tatomir, O. Prisada, R. Sascau, and D.J. Goldsmith, *Arterial wave reflections and mortality in haemodialysis patients--only relevant in elderly, cardiovascularly compromised?* *Nephrol Dial Transplant*, 2006. 21(10): p. 2859-66.
31. Wassertheurer, S., C. Mayer, and F. Breitenecker, *Modeling arterial and left ventricular coupling for non-invasive measurements*. *Simulation Modelling Practice and Theory*, 2008. 16(8): p. 988-997.
32. Wassertheurer, S., J. Kropf, T. Weber, M. van der Giet, J. Baulmann, M. Ammer, B. Hametner, C.C. Mayer, B. Eber, and D. Magometschnigg, *A new oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method*. *J Hum Hypertens*, 2010. 24(8): p. 498-504.
33. Roman, M.J., R.B. Devereux, J.R. Kizer, P.M. Okin, E.T. Lee, W. Wang, J.G. Umans, D. Calhoun, and B.V. Howard, *High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome the strong heart study*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 54(18): p. 1730-4.

34. Chirinos, J.A., J.P. Zambrano, S. Chakko, A. Veerani, A. Schob, H.J. Willens, G. Perez, and A.J. Mendez, *Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease*. *Hypertension*, 2005. 45(5): p. 980-5.
35. Nurnberger, J., A. Keflioglu-Scheiber, A.M. Opazo Saez, R.R. Wenzel, T. Philipp, and R.F. Schafers, *Augmentation index is associated with cardiovascular risk*. *J Hypertens*, 2002. 20(12): p. 2407-14.
36. Ueda, H., T. Hayashi, K. Tsumura, K. Yoshimaru, Y. Nakayama, and J. Yoshikawa, *The timing of the reflected wave in the ascending aortic pressure predicts restenosis after coronary stent placement*. *Hypertens Res*, 2004. 27(8): p. 535-40.
37. de Luca, N., R.G. Asmar, G.M. London, M.F. O'Rourke, and M.E. Safar, *Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects*. *J Hypertens*, 2004. 22(8): p. 1623-30.
38. Morgan, T., J. Lauri, D. Bertram, and A. Anderson, *Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure*. *Am J Hypertens*, 2004. 17(2): p. 118-23.
39. Mancia, G., G. De Backer, A. Dominiczak, R. Cifkova, R. Fagard, G. Germano, G. Grassi, A.M. Heagerty, S.E. Kjeldsen, S. Laurent, K. Narkiewicz, L. Ruilope, A. Rynkiewicz, R.E. Schmieder, H.A. Boudier, A. Zanchetti, A. Vahanian, J. Camm, R. De Caterina, V. Dean, K. Dickstein, G. Filippatos, C. Funck-Brentano, I. Hellems, S.D. Kristensen, K. McGregor, U. Sechtem, S. Silber, M. Tendera, P. Widimsky, J.L. Zamorano, S. Erdine, W. Kiowski, E. Agabiti-Rosei, E. Ambrosioni, L.H. Lindholm, M. Viigimaa, S. Adamopoulos, V. Bertomeu, D. Clement, C. Farsang, D. Gaita, G. Lip, J.M. Mallion, A.J. Manolis, P.M. Nilsson, E. O'Brien, P. Ponikowski, J. Redon, F. Ruschitzka, J. Tamargo, P. van Zwieten, B. Waeber, and B. Williams, *2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. *J Hypertens*, 2007. 25(6): p. 1105-87.

40. Savage, M.T., C.J. Ferro, S.J. Pinder, and C.R. Tomson, *Reproducibility of derived central arterial waveforms in patients with chronic renal failure*. Clin Sci (Lond), 2002. 103(1): p. 59-65.
41. McEniery, C.M., Yasmin, I.R. Hall, A. Qasem, I.B. Wilkinson, and J.R. Cockcroft, *Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT)*. J Am Coll Cardiol, 2005. 46(9): p. 1753-60.
42. Benetos, A., S. Laurent, A.P. Hoeks, P.H. Boutouyrie, and M.E. Safar, *Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries*. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 1993. 13(1): p. 90-97.
43. Baulmann, J., J. Nurnberger, J. Slany, R. Schmieder, A. Schmidt-Trucksass, D. Baumgart, P. Cremerius, O. Hess, K. Mortensen, and T. Weber, [*Arterial stiffness and pulse wave analysis*]. Dtsch Med Wochenschr, 2010. 135 Suppl 1: p. S4-14.
44. Depner, T., J. Daugirdas, T. Greene, M. Allon, G. Beck, C. Chumlea, J. Delmez, F. Gotch, J. Kusek, N. Levin, E. Macon, E. Milford, W. Owen, R. Star, R. Toto, G. Eknoyan, and G. Hemodialysis Study, *Dialysis dose and the effect of gender and body size on outcome in the HEMO Study*. Kidney Int, 2004. 65(4): p. 1386-94.
45. Ramkumar, N., L.M. Pappas, and S. Beddhu, *Effect of body size and body composition on survival in peritoneal dialysis patients*. Perit Dial Int, 2005. 25(5): p. 461-9.
46. Mule, G., E. Nardi, S. Cottone, P. Cusimano, F. Incalcaterra, A. Palermo, M.E. Giandalia, G. Mezzatesta, G. Andronico, and G. Cerasola, *Relationship of metabolic syndrome with pulse pressure in patients with essential hypertension*. Am J Hypertens, 2007. 20(2): p. 197-203.
47. Jankowski, P., K. Kawecka-Jaszcz, D. Czarnecka, M. Brzozowska-Kiszka, K. Styczkiewicz, M. Loster, M. Kloch-Badelek, J. Wilinski, A.M. Curylo, and D. Dudek, *Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients*. Hypertension, 2008. 51(4): p. 848-55.

48. O'Rourke, M.F. and M.E. Safar, *Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy*. Hypertension, 2005. 46(1): p. 200-4.
49. Jankowski, P., K. Kawecka-Jaszcz, D. Czarnecka, M. Brzozowska-Kiszka, K. Styczkiewicz, M. Styczkiewicz, A. Posnik-Urbanska, L. Bryniarski, and D. Dudek, *Ascending aortic, but not brachial blood pressure-derived indices are related to coronary atherosclerosis*. Atherosclerosis, 2004. 176(1): p. 151-5.
50. Kappert, K., M. Bohm, R. Schmieder, H. Schumacher, K. Teo, S. Yusuf, P. Sleight, T. Unger, and O.T. Investigators, *Impact of sex on cardiovascular outcome in patients at high cardiovascular risk: analysis of the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (TRANSCEND) and the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial (ONTARGET)*. Circulation, 2012. 126(8): p. 934-41.
51. D'Agostino, R.B., Sr., R.S. Vasan, M.J. Pencina, P.A. Wolf, M. Cobain, J.M. Massaro, and W.B. Kannel, *General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study*. Circulation, 2008. 117(6): p. 743-53.
52. Ohkubo, T., A. Hozawa, J. Yamaguchi, M. Kikuya, K. Ohmori, M. Michimata, M. Matsubara, J. Hashimoto, H. Hoshi, T. Araki, I. Tsuji, H. Satoh, S. Hisamichi, and Y. Imai, *Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study*. J Hypertens, 2002. 20(11): p. 2183-9.
53. Shimada, K. and K. Kario, *Altered circadian rhythm of blood pressure and cerebrovascular damage*. Blood Press Monit, 1997. 2(6): p. 333-338.
54. Kario, K., T. Matsuo, H. Kobayashi, M. Imiya, M. Matsuo, and K. Shimada, *Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers*. Hypertension, 1996. 27(1): p. 130-5.

55. Agarwal, R. and M.J. Andersen, *Prognostic importance of ambulatory blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease*. *Kidney Int*, 2006. 69(7): p. 1175-80.

56. Tripepi, G., R.M. Fagugli, P. Dattolo, G. Parlongo, F. Mallamaci, U. Buoncristiani, and C. Zoccali, *Prognostic value of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring and of night/day ratio in nondiabetic, cardiovascular events-free hemodialysis patients*. *Kidney Int*, 2005. 68(3): p. 1294-302.

57. Weber, T., J. Auer, M.F. O'Rourke, E. Kvas, E. Lassnig, R. Berent, and B. Eber, *Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease*. *Circulation*, 2004. 109(2): p. 184-9.

58. Covic, A., D.J. Goldsmith, L. Panaghiu, M. Covic, and J. Sedor, *Analysis of the effect of hemodialysis on peripheral and central arterial pressure waveforms*. *Kidney Int*, 2000. 57(6): p. 2634-43.

59. Shah, D.S., K.R. Polkinghorne, R. Pellicano, and P.G. Kerr, *Are traditional risk factors valid for assessing cardiovascular risk in end-stage renal failure patients?* *Nephrology (Carlton)*, 2008. 13(8): p. 667-71.

60. Di Benedetto, A., D. Marcelli, A. D'Andrea, G. Cice, S. D'Isa, F. Cappabianca, G. Pacchiano, R. D'Amato, A.R. Oggero, D. Bonanno, O. Pergamo, and R. Calabro, *Risk factors and underlying cardiovascular diseases in incident ESRD patients*. *J Nephrol*, 2005. 18(5): p. 592-8.

61. Eknoyan, G., G.J. Beck, A.K. Cheung, J.T. Daugirdas, T. Greene, J.W. Kusek, M. Allon, J. Bailey, J.A. Delmez, T.A. Depner, J.T. Dwyer, A.S. Levey, N.W. Levin, E. Milford, D.B. Ornt, M.V. Rocco, G. Schulman, S.J. Schwab, B.P. Teehan, R. Toto, and G. Hemodialysis Study, *Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis*. *N Engl J Med*, 2002. 347(25): p. 2010-9.

62. London, G.M., A.P. Guerin, S.J. Marchais, B. Pannier, M.E. Safar, M. Day, and F. Metivier, *Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease*. *Kidney Int*, 1996. 50(2): p. 600-8.

8. Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

24hAix	Mittelwert des Augmentationsindex über 24 Stunden
24hAP	Mittelwert des Augmentationsdrucks über 24 Stunden
24hcDBP	Mittelwert des zentral diastolischen Blutdruck über 24 Stunden
24hcHF	Mittelwert der zentralen Herzfrequenz über 24 Stunden
24hcMBP	Mittelwert des zentral arteriellen Mitteldrucks über 24 Stunden
24hcPP	Mittelwert des zentralen Pulsdrucks über 24 Stunden
24hcSBP	Mittelwert des zentral systolischen Blutdrucks über 24 Stunden
24hDBP	Mittelwert des peripher diastolischen Blutdruck über 24 Stunden
24hHF	Mittelwert der peripheren Herzfrequenz über 24 Stunden
24hMBP	Mittelwert des peripher arteriellen Mitteldrucks über 24 Stunden
24hPP	Mittelwert des peripheren Pulsdrucks über 24 Stunden
24hSBP	Mittelwert des peripher systolischen Blutdrucks über 24 Stunden
Abb.	Abbildung
ABPM	ambulante Blutdruckmessung
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
Aix	Augmentationsindex
ANP	atriales natriuretisches Peptid
AP	Augmentationsdruck
asympt. Sig.	Asymptotische Signifikanz
AT	Angiotensin
BD	Blutdruck
BMI	Body-Mass-Index
BUN	Blut-Stickstoff-Harnstoff
CBPM	klinische Blutdruckmessung
CCB	Kalzium-Kanal-Blocker

cDBP	Zentraler diastolischer Blutdruck
cMBP	Zentraler arterieller Mitteldruck
cPP	Zentraler Pulsdruck
CRP	C-reaktives Protein
cSBP	Zentraler systolischer Blutdruck
CVRF	Kardiovaskuläre Risikofaktoren
DBP	Diastolischer Blutdruck
Diff.	Differenz
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, entspricht: Aspartat-Aminotransferase (AST)
GPT	Glutamat-Pyrovat-Transaminase, entspricht: Alanin-Aminotransferase (ALT)
Hb	Hämoglobin
HbA1c	glykosyliertes Hämoglobin
HDL	High-Density Lipoprotein
HF	Herzfrequenz
iPTH	intaktes Parathormon
K/DOQI	Kidney Disease Outcome Quality Initiative
KHK	Koronare Herzkrankheit
KK	Korrelationskoeffizient, hier: nach Spearman
Korr.	Korrektur
Kt/V	Maß der Dialyse-Effektivität
LDL	Low-Density Lipoprotein
MBP	Arterieller Mitteldruck
MD	Mitteldruck
MW	Mittelwert
NachtAix	Nachtmittelwert des Augmentationsindex
NachtAP	Nachtmittelwert des Augmentationsdrucks
NachtcDBP	Nachtmittelwert des zentral diastolischen Blutdrucks
NachtCHF	Nachtmittelwert der zentralen Herzfrequenz

NachtcMBP	Nachtmittelwert des zentral arteriellen Blutdrucks
NachtcPP	Nachtmittelwert des zentralen Pulsdrucks
NachtcSBP	Nachtmittelwert des zentral systolischen Blutdrucks
NachtDBP	Nachtmittelwert des peripher diastolischen Blutdrucks
NachtHF	Nachtmittelwert der peripheren Herzfrequenz
NachtMBP	Nachtmittelwert des peripher arteriellen Mitteldrucks
NachtPP	Nachtmittelwert des peripheren Pulsdrucks
NachtSBP	Nachtmittelwert des peripher systolischen Blutdrucks
NachtTagcDBPRatio	Quotient aus zentral diastolischem Nacht- zu Tagmittelwert
NachtTagcSBPRatio	Quotient aus zentral systolischem Nacht- zu Tagmittelwert
NachtTagDBPRatio	Quotient aus peripher diastolischem Nacht- zu Tagmittelwert
NachtTagSBPRatio	Quotient aus peripher systolischem Nacht- zu Tagmittelwert
NKF	National Kidney Foundation
p	Signifikanz
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PP	Pulsdruck
PTH	Parathormon
PWA	Pulswellenanalyse
PWV	Pulswellengeschwindigkeit
PZ	Perzentil
SBP	Systolischer Blutdruck
SD	Standardabweichung
TagAIx	Tagesmittelwert des Augmentationsindex
TagAP	Tagesmittelwert des Augmentationsdrucks
TagcDBP	Tagesmittelwert des zentral diastolischen Blutdrucks
TagcHF	Tagesmittelwert der peripheren Herzfrequenz
TagcMBP	Tagesmittelwert des zentral arteriellen Mitteldrucks
TagcPP	Tagesmittelwert des zentralen Pulsdrucks
TagcSBP	Tagesmittelwert des zentral systolischen Blutdrucks

TagDBP	Tagesmittelwert des peripher diastolischen Blutdrucks
TagHF	Tagesmittelwert der peripheren Herzfrequenz
TagMBP	Tagesmittelwert des peripher arteriellen Mitteldrucks
TagPP	Tagesmittelwert des peripheren Pulsdrucks
TagSBP	Tagesmittelwert des peripher systolischen Blutdrucks

8.2 Danksagung

An dieser Stelle danke ich Herrn Univ.-Prof. Dr. Dr. h. c. Uwe Heemann als Leiter der nephrologischen Abteilung am Klinikum rechts der Isar für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas.

Ein großes Dankeschön möchte ich ebenfalls an alle Ärztinnen und Ärzte sowie Pflegerinnen und Pfleger der einzelnen Dialysezentren richten. Mit ihrer Unterstützung gelang es zum einen viele Patienten zur Teilnahme an der Studie zu überzeugen, zum anderen erleichterten sie uns maßgeblich die Durchführung der einzelnen Untersuchungen am Patienten sowie die Erhebung der Vorgeschichte.

Ebenso möchte ich jedem einzelnen Patienten für ihre Teilnahme an der Studie und ihre Geduld danken. Ohne ihr Einverständnis stünden keine Daten als Grundlage der wissenschaftlichen Analyse und medizinischen Forschung bereit.

Weiterhin danke ich herzlichst Herrn PD Dr. med. Marcus Baumann und Herrn Dr. med. Christoph Schmaderer, die uns Doktoranden jederzeit zur Seite standen und immer ein offenes Ohr für Fragen und Probleme hatten. Ihre Hilfestellung ermöglichte es uns, den klinisch-praktischen Teil der Dissertation rasch zu bewerkstelligen. Darüber hinaus halfen ihre fachliche Kompetenz und konstruktiven Ratschläge maßgeblich zu einem zügigen Fortschreiten der Arbeit.

Eine große Hilfe waren mir jedoch vor allem meine beiden Kolleginnen Christina Schieche und Beate Brunner. Das angenehme Arbeitsklima unter uns hat maßgeblich zu meiner Motivation und Begeisterung für das Thema der Studie beigetragen. Des Weiteren organisierten wir gemeinsam die Untersuchungen am Patienten, sodass uns ein möglichst effizienter Ablauf gelang, um die große Patientenzahl und das dazugehörige Datenvolumen erfolgreich zu bewerkstelligen.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern danken, ohne deren bedingungslose Unterstützung mein Medizinstudium nicht möglich gewesen wäre. Auch meinem Freund danke ich von Herzen für die liebevolle und auch fachlich konstruktive Unterstützung.