



Technische Universität München  
II. Medizinische Klinik und Poliklinik  
Abteilung für Nephrologie

**Die ambulante 24-Stunden-Messung der Pulswellengeschwindigkeit als  
Mortalitätsprädiktor bei Hämodialysepatienten unter Berücksichtigung der  
Nachuntersuchung zum Zeitpunkt nach 6 Jahren**

**Louisa Maria Nerl**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung  
des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:           1. Priv.-Doz. Dr. Christoph Schmaderer  
  2. apl. Prof. Dr. Wolfgang L. E. Huber

Die Dissertation wurde am 01.08.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die  
Fakultät für Medizin am 10.03.2020 angenommen.

**Inhaltsverzeichnis**

|   |      |
|---|------|
| 1 Einführung.....   | S.4  |
| 1.1 Niereninsuffizienz.....   | S. 7 |
| 1.2 Formen der Nierenersatztherapie.....  | S.9  |
| 1.3 Arterielle Gefäßsteifigkeit und Pulswellengeschwindigkeit.....  | S.13 |
| 1.4 Studienübersicht: Arterielle Gefäßsteifigkeit und kardiovaskulären Risiken bei terminal niereninsuffizienten Patienten..... | S.17 |
| 1.5 Zielsetzung dieser Arbeit .....   | S.23 |
| 2 Material und Methoden.....  | S.25 |
| 2.1 Selektionskriterien und Studiendesign.....  | S.25 |
| 2.2 Datenerhebung und Messungen.....  | S.27 |
| 2.3 Endpunkte.....  | S.30 |
| 2.4 Statistische Auswertung.....  | S.31 |
| 3 Ergebnisse.....   | S.33 |
| 3.1 Demografik der Studienpopulation.....   | S.33 |
| 3.2 Überlebensschätzer.....   | S.42 |
| 3.2.1 Kaplan-Meier Kurven.....  | S.42 |
| 3.2.2 Cox-Regressionsanalysen.....  | S.44 |
| 4 Diskussion.....   | S.52 |
| 4.1 Interpretation.....   | S.53 |
| 4.1.1 Überlebensschätzungen mittels Kaplan-Meier Kurven .....   | S.53 |
| 4.1.2 Cox-Regressionsanalysen.....  | S.55 |
| 4.2 Stärken und Einschränkungen dieser Arbeit .....   | S.60 |

## Inhaltsverzeichnis

|                                     |       |
|-------------------------------------|-------|
| 4.3 Schlussfolgerung .....          | S.64  |
| 5 Zusammenfassung und Ausblick..... | S.66  |
| 6 Referenzen.....                   | S.67  |
| 7 Tabellenverzeichnis.....          | S.75  |
| 8 Abbildungsverzeichnis.....        | S. 76 |
| 9 Abkürzungsverzeichnis.....        | S.77  |
| 10 Danksagung.....                  | S.79  |

## **1 Einführung**

Seit Einführung der Nierenersatztherapie vor mehr als 50 Jahren nimmt die Anzahl an Patienten mit chronischer Dialysepflicht stetig zu (Liyanage et al., 2015). Dabei steigt nicht nur die Prävalenz der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Es ändert sich auch das therapiebedürftige Patientengut (O'Connor und Corcoran, 2012).

Heutzutage sind die Patienten wesentlich älter und Erkrankungen, die früher zu den Ausschlusskriterien zählten, wie z.B. Diabetes mellitus, stellen heute führende Indikationen zur frühen Dialysetherapie dar (O'Connor und Corcoran, 2012).

Trotz Etablierung von Qualitätsstandards für die Hämodialyse (HD) sowie Verbesserung der Dialysemethoden und -technik (Daugirdas et al., 2015; §§136 und 137 Abs. 1 Nr. 1 SBGV, 2016; Eknoyan et al., 2012), bleibt die Sterblichkeitsrate von Dialysepatienten weiterhin hoch. Die 5-Jahres-Überlebensrate der HD-Patienten liegt zwischen 40 und 50%, wobei in mehr als 40% der Todesfälle eine kardiovaskuläre Ursache zugrunde liegt (Pippias et al., 2015).

Im Jahr 2015 entwickelten in den Vereinigten Staaten 124.114 Patienten eine terminale Niereninsuffizienz. Dies entspricht einem Inzidenz-Anstieg um ungefähr 31% innerhalb von zehn Jahren. Die Prävalenz der terminal niereninsuffizienten Patienten lag im Jahr 2015 bereits bei 703.243, zehn Jahre zuvor waren es ungefähr 80% weniger Patienten. (USRD, 2005; USRD, 2017)

### **Prävalenz und Inzidenz terminal niereninsuffizienter Patienten (tNI) in Amerika**

|                       | Prävalenz tNI  | Inzidenz tNI   |
|-----------------------|----------------|----------------|
| 2000                  | 390 561        | 94 702         |
| 2005                  | 485 905        | 106 623        |
| <u>2015</u>           | <u>703 243</u> | <u>124 114</u> |
| Differenz 2005 - 2000 | 95 344         | 11 921         |
| Differenz 2015 - 2005 | 217 338        | 17 491         |
| Differenz 2015 - 2000 | <b>312 682</b> | <b>29 412</b>  |

Tabelle 1 - Prävalenz und Inzidenz terminal niereninsuffizienter Patienten in Amerika , tNI = terminale Niereninsuffizienz (USRD, 2005; USRD, 2017)

## Einführung

Die Ätiologie der terminalen Niereninsuffizienz ist divers. Es gibt sowohl hereditäre als auch erworbene Ursachen. Die häufigsten Ursachen sind: Diabetes mellitus, primäre und sekundäre Glomerulonephritiden, polyzystische Nierenerkrankungen, chronisch tubulo-interstitielle Erkrankungen und hypertonus-bedingte Nephropathien. (Kindler und Kintrup, 2016)

Eine Dialyseindikation wird bei einer glomerulären Filtrationsrate von unter 15 mL/min gestellt. Nach KDIGO-Klassifikation (KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcome) der chronischen Nierenerkrankung entspricht dies dem Stadium G5.

Bei zusätzlichen Komorbiditäten, wie beispielsweise Diabetes mellitus oder bei urämiebedingter Symptomatik, kann die Indikation bereits in einem früheren Stadium gestellt werden (Kindler und Kintrup, 2016). Zudem sind die körperliche und seelische Verfassung, sowie die Lebenserwartung der jeweiligen Person wichtige Faktoren, welche bei Dialysebeginn beachtet werden müssen (O'Connor und Corcoran, 2012). Hohes Alter oder multiple Komorbiditäten können Grund für die Wahl eines konservativen Therapieansatzes sein. Auch ohne Lebenszeitverlängerung kann dies zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen. (Power und Brown, 2013)

Die Lebenserwartung eines chronisch dialysepflichtigen Patienten ist mit der Lebenserwartung von terminalen Krebspatienten vergleichbar (Saini et al., 2006). Auch überleben einige Patienten über 75 Jahren und zahlreichen Komorbiditäten länger unter konservativem Therapieregime als Gleichaltrige unter HD (Chandna et al., 2011).

### **Warum sind die Nieren für unser Überleben unentbehrlich?**

Die Nieren haben unterschiedliche, überlebenswichtige Funktionen für den Organismus. Diese müssen bei Vorliegen einer terminalen Insuffizienz ersetzt werden.

Die Funktionen der Nieren umfassen die Regulation des Wasser-, des Säure-Base- und des Elektrolythaushaltes sowie eine endokrine Funktion. (Layton A.T. und A. Edwards, 2014 a)

Die Niere besteht aus der Nierenrinde und dem Nierenmark (Layton A.T. und A. Edwards, 2014 a). Die kleinste funktionelle Einheit der Niere ist das Nephron. Am Anfang jedes Nephrons steht die Filterstation, bestehend aus einem Glomerulus mit der Bowman-Kapsel und dem Tubulussystem. (Layton A.T. und A. Edwards, 2014 a)

Das Tubulussystem ist auf die Reabsorption und Sekretion von Substanzen spezialisiert und bestimmt somit die Zusammensetzung des Filtrates. Die Filtration wird so reguliert, dass die tägliche Flüssigkeitszufuhr und -abfuhr in etwa gleich sind. (Layton A.T. und A. Edwards, 2014 a)

Der Hauptanteil des glomerulären Filtrates wird im proximalen Tubulus reabsorbiert – u.a. zwei

## Einführung

Drittel des Wassers, NaCl, Glucose und Aminosäuren. Die Henle-Schleife folgt auf den proximalen Tubulus. Hier entsteht je nach Trinkmenge verdünnter oder konzentrierter Harn, über NaCl-Transport ohne konsekutiven Wassertransport. Der im distalen Tubulus ankommende Harn ist relativ zum Blutplasma gesehen verdünnt. In den Sammelrohren kann dann je nach Anforderung des Körpers der Urin weiter konzentriert werden oder nicht. (Layton A.T. und A. Edwards, 2014 a)

Das Resorbierte muss aus dem Tubulussystem in den großen Kreislauf gelangen. Dies geschieht in den Vasa recta. Diese laufen im Gegenstromfluss-Prinzip zum Tubulussystem und sind für den Nährstoff- und Sauerstofftransport zu dem Gewebe sowie für den Wasser- und Metabolit-Entzug zuständig. Die Resorption erfolgt aus den Henle-Schleifen und den Sammelrohren in die Vasa recta. (Layton A.T. und A. Edwards, 2014 b)

Die endokrine Funktion der Niere ist sehr wichtig für den Organismus. Die Nieren produzieren und aktivieren Hormone, welche eine Rolle in der Blutdruckregulation, für den Calciumstoffwechsel und die Produktion der roten Blutkörperchen spielen. (Layton A.T. und A. Edwards, 2014 c)

So reguliert die Niere über die Renin-Produktion den Blutdruck. Renin ist ein Enzym und setzt die Renin-Angiotensin-Kaskade in Gang. Der Blutdruck und der Elektrolythaushalt werden mittels Angiotensin II geregelt. Die Gefäße ziehen sich zusammen und Aldosteron wird aus der Nebenniere freigesetzt. Es kommt zur Blutdruckerhöhung.

Weitere wichtige Hormone, welche in der Niere entstehen, sind Vasodilatator Prostaglandin PGE<sub>2</sub>, Calcitriol - das aktive Vitamin D und Erythropoetin, welches wichtig für die Regulation der roten Blutkörperchen ist. (Silbernagl, 2010)

Lässt die Funktion der Nieren nach oder fällt sogar aus, muss diese mittels Nierenersatzverfahren ersetzt werden. Der Begriff Nierenersatzverfahren fasst unterschiedliche Methoden zusammen, welche immer das Ziel der Blutreinigung von bestimmten Molekülen haben. Die überlegenste Ersatztherapie der terminalen Niereninsuffizienz ist die Nierentransplantation, welche mit einem signifikanten Überlebensvorteil verbunden ist. (Power und Brown, 2013)

### 1.1 Niereninsuffizienz

Die akute und die chronische Niereninsuffizienz werden unterschieden, für diese Arbeit ist jedoch allein die chronische Form von Interesse.

Die aktuelle internationale Konsensus-Definition der KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcome) der chronischen Niereninsuffizienz stammt aus dem Jahr 2012 (Eknoyan et al., 2012). Somit besteht eine chronische Niereninsuffizienz, wenn Abnormalitäten der Nierenstruktur oder -funktion vorliegen, welche seit mindestens drei Monaten bestehen und einen Einfluss auf die Gesundheit des Individuums haben (Stevens und Levin, 2013). Um eine chronische Niereninsuffizienz diagnostizieren zu können muss einer der folgenden Kriterien vorliegen:

- glomeruläre Filtrationsrate (GFR)  $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$

oder ein Nierenschaden mit Nachweis:

- einer Albuminurie (eingeteilt in A1 bis A3)
- von Urinsediment-Veränderungen
- von Elektrolyt- und anderen Abnormalitäten auf der Grundlage von tubulären Schäden
- histologischer Veränderungen
- struktureller Veränderungen in der Bildgebung

oder

- Z.n. Nierentransplantation

Die Diagnose einer chronischen Niereninsuffizienz kann somit sowohl bei Patienten mit einer normwertigen GFR als auch bei einer  $\text{GFR} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  erfolgen. Hierzu werden eine Urinuntersuchung, alternativ eine Bildgebung der Niere benötigt. (Perez-Gomez et al., 2019)

Wie wird die chronische Niereninsuffizienz nun eingeteilt?

Die Einteilung erfolgt nach der Höhe der GFR und dem Ausmaß der Albuminurie (Perez-Gomez et al., 2019). Die genaue Einteilung ist in Tabelle 2 bzw. in Tabelle 3 zu sehen.

|   |     |                              |       |
|---|-----|------------------------------|-------|
| GFR Kategorien<br>(mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )<br><br>Beschreibung und<br>Ausmaß | G1  | normal oder hoch             | ≥ 90  |
|   | G2  | leicht vermindert            | 60-89 |
|   | G3a | leicht – mäßig<br>vermindert | 45-59 |
|   | G3b | mäßig – stark<br>vermindert  | 30-44 |
|   | G4  | stark vermindert             | 15-29 |
|   | G5  | Nierenversagen               | < 15  |

Tabelle 2 – GFR Kategorien (modifiziert nach (Perez-Gomez et al., 2019))

| persistierende Albuminurie, Beschreibung und Ausmaß |                 |              |
|---|-----------------|--------------|
| A1  | A2              | A3           |
| Normal – leicht erhöht                              | mäßig erhöht    | stark erhöht |
| < 30 mg/24h   | 30 – 300 mg/24h | > 300 mg/24h |

Tabelle 3 – Ausmaß der Albuminurie (modifiziert nach (Perez-Gomez et al., 2019))

Die KDIGO empfiehlt eine Klassifikation der chronischen Niereninsuffizienz basierend auf dem Grund für die Nierenerkrankung, der GFR-Kategorie (G1 bis G5), sowie der Albuminurie-Kategorie (A1 bis A3) (Stevens und Levin, 2013).



### 1.2 Formen der Nierenersatztherapie

Im Folgenden werden nur die Nierenersatzverfahren behandelt, welche zum Verständnis dieser Arbeit relevant sind.

#### **Hämodialyse**

Die HD ist die gängigste Dialyseform in Deutschland (Kindler und Kintrup, 2016). Für die Durchführung der HD wird ein Gefäßzugang benötigt. Eine Option ist ein Nativshunt. Dieser umfasst einen Kurzschluss eigener Gefäße meist aus einer Arterie und einer Vene am Unterarm. Die Dauer der Fistelausreifung beträgt ungefähr 6 Wochen. Alternativen stellen das Interponieren von Kunststoffloops oder permanente Vorhof- oder Demerskatheter dar. Bei letzteren Zugangsoptionen ist eine imminente, wenn auch zeitlich begrenzte Benutzung möglich. (Conlon, 2000)

Die Funktionsweise der HD beruht auf der Blutreinigung über ein extrakorporales System, weshalb eine Antikoagulation mit Heparin, Citrat oder niedermolekularen Heparinen unumgänglich ist (Kindler und Kintrup, 2016).

Die Reinigung selbst erfolgt per Diffusion über eine semipermeable Membran entlang eines Konzentrationsgefälles (Kindler und Kintrup, 2016). Der Austausch spielt sich dabei zwischen Blut und Dialysat ab, welche in entgegengesetzte Richtungen im extrakorporalen System zirkulieren (Greenwood, Farrington und Tattersall, 2000).

Dialysepatienten haben häufig mit Wassereinlagerungen zu kämpfen. Diesem kann per Wasserentzug entgegengewirkt werden. Der Entzug kommt bei der HD per Ultrafiltration zustande, infolge einer Druckdifferenz – osmotischer oder physikalischer Natur. (Greenwood et al., 2000)

Die Blut- und Dialysatflüsse lassen sich individuell einstellen und das Konzentrationsgefälle wird von der Dialysemaschine aufrechterhalten. Das Dialysat entspricht in der Elektrolytzusammensetzung in etwa dem körpereigenen Serum. (Greenwood et al., 2000)

Gereinigt wird das Blut bei der HD vorwiegend von kleinmolekularen, nicht proteingebundenen Substanzen. Jedoch sind auch größere Moleküle Urämietoxine, welche bei der HD nicht entfernt werden. (Kindler und Kintrup, 2016)

Komplikationen während oder nach der HD lassen sich in anaphylaktische, infektiöse, kardiovaskuläre und neuromuskuläre Subkategorien einteilen (Jaber und Pereira, 2000).

Während der HD erfolgt ein Austausch sowohl zwischen Blut und Dialysat als auch zwischen Dialysat und Blut. Kontaminiertes Wasser, Bikarbonat oder unzureichend sterilisierte Dialysemaschinen können somit zu Keimübertragungen führen. Zudem besteht bei falschem

Handling des Dialysezugangs oder der Nutzung einer infizierten Fistel die Gefahr einer Bakteriämie. (Jaber und Pereira, 2000)

Typische kardiovaskuläre Komplikationen sind rezidivierende Episoden intradialytischer Hypotension - insbesondere bei älteren Patienten. Diese verlaufen zum Teil asymptomatisch. Mögliche Endorganschäden sind eine myokardiale Dysfunktion, Arrhythmien, Thrombosen, Bewusstseinsverlust, Krampfanfälle oder Tod. (Jaber und Pereira, 2000; Tisler et al., 2002; Kanbay, Afsar, Gusbeth-Tatomir und Covic et al., 2010; Power und Brown, 2013)

Hypotensive Episoden beeinträchtigen die renale Funktion. Um möglichen Schäden zuvorzukommen werden Bikarbonatlösungen verwendet, der Dialysatfluss wird strenger reguliert, die Natriumkonzentration im Dialysat wird individuell angepasst und das Trockengewicht patientenspezifischer eingestellt. (Jaber und Pereira, 2000) Die Nutzung gekühlter Dialysate, sofern toleriert, präsentiert eine schonende Option für anfällige Patienten (Power und Brown, 2013).

Cornelis et al. zeigten im Jahr 2010, dass eine Erhöhung der Dialysefrequenz, vor allem bei älteren Dialysepatienten besser toleriert wird. So ist die intermittierende HD mit weniger Komplikationen, wie beispielsweise intradialytische hypotensive Episoden oder schlafassoziierte Problemen, verbunden. (Cornelis et al., 2011)

Bluthochdruck ist eine sehr häufige Komorbidität bei Dialysepatienten und stellt einen wichtigen kardiovaskulären Risikofaktor dar (Georgianos und Agarwal, 2015 a).

Zudem wurde ein Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Epoetin und neu auftretendem Bluthochdruck in 20 – 30 % der Fälle beschrieben. Epoetin ist jedoch häufig notwendig, um einer renalen Anämie entgegen zu wirken. (Jaber und Pereira, 2000)

Typische neuromuskulären Komplikationen der HD sind Muskelkrämpfe. Die genaue Pathogenese ist unbekannt, jedoch spielen Volumenentzug sowie Elektrolytimbalancen eine wichtige Rolle. (Jaber und Pereira, 2000)

Das Restless-Legs-Syndrom, auch bekannt als das Syndrom der ruhelosen Beine, scheint häufiger bei Dialysepatienten als in der Normalbevölkerung aufzutreten (Higuchi et al., 2015). Sekundäre Ätiologien stellen Komorbiditäten wie Eisenmangel, Gefäßinsuffizienzen, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen oder übermäßiger Koffeinkonsum dar. Diese sind zum Teil wichtige Begleiterkrankungen der terminal niereninsuffizienten Patienten (Jaber und Pereira, 2000).

Weitere Komplikationen sind das dialysebedingte Steal-Syndrom. Abhängig vom dessen Schweregrad kann eine Shuntrevision notwendig sein (Leake, Winger, Leers, Gupta und Dillavou, 2015).

### **Hämofiltration**

Die Hämofiltration (HF) stellt eine Alternative zu der HD dar. Die HF ist dabei schonender für den Patientenkreislauf (Manavalan und Golper, 2000). Der Hauptunterschied besteht darin, dass die Filtrationslösung direkt in die Venen eingeführt wird und der Kontakt nicht wie bei der HD extrakorporal besteht (Kindler und Kintrup, 2016). Durch Konvektion werden harnpflichtige Substanzen aus dem Blut entzogen. Hier werden nicht nur kleinmolekulare, sondern auch größere Moleküle aus dem Blut herausgereinigt. Dies stellt einen weiteren Vorteil gegenüber der HD dar. So verbleiben weniger Urämietoxine im Körper. (Manavalan und Golper, 2000)

### **Hämodiafiltration**

Die Hämodiafiltration (HDF) verbindet die Eigenschaften der HD und der HF. Entsorgt werden kleine, mittelgroße und große Moleküle. So kommt es v.a. zu einer besseren Clearance großer Moleküle (Maduell et al., 2017).

Diese Art der Nierenersatztherapie sollte vorzugsweise bei Patienten mit instabilem hämodynamischen Zustand angewandt werden (Kindler und Kintrup, 2016). Intradialytische hypotensive Episoden kommen nur in 2% der HDF-Patienten vor (Manavalan und Golper, 2000), im Vergleich kommt es bei HD-Patienten in 10-30% der Fälle zu solchen Episoden. (Jaber und Pereira, 2000) Die dialyseassoziierte Amyloidose ist weniger häufig bei HDF-Patienten, da  $\beta$ 2-Mikroglobulin besser herausgefiltert werden kann (Manavalan und Golper, 2000).

### **Peritonealdialyse**

Die Peritonealdialyse (PD) basiert auf den Prinzipien der Toxinelimination via Diffusion über einen Konzentrationsgradienten (Coles und Williams, 2000 b). Das Peritoneum fungiert dabei als semipermeable Membran, die Urämietoxine sammeln sich im Dialysat an (Krautzig und Roeder, 2014).

Das Dialysat wird für einige Zeit im Bauchraum belassen, um es dann gegen frisches Dialysat auszutauschen (Coles und Williams, 2000 b). Das Konzentrationsgefälle zwischen Dialysat und Plasma ist nach ungefähr 4 Stunden aufgehoben. (Kindler und Kintrup, 2016).

Die Filtrationseigenschaften des Peritoneums sind jedoch sehr individuell und lassen mit der Zeit nach, sodass die Peritonealdialyse nur eine Lösung auf Zeit darstellt (Coles und Williams, 2000 a).

Vorteile der PD sind die kreislaufschonende Blutreinigung, sowie der Erhalt der

## Einführung

Selbstständigkeit der Patienten (Krautzig und Roeder, 2014).

Beim Vergleich der Komplikationen von HD- und PD-Patienten, fällt auf, dass mehr HD-Patienten aufgrund von Shunt Dysfunktion (Stenose, Thrombose, Blutungen) stationär aufgenommen werden, wohingegen PD-Patienten häufiger zugangsassoziierte Infektionen aufweisen (Panday et al., 2014).

### 1.3 Arterielle Gefäßsteifigkeit und Pulswellengeschwindigkeit

#### **Arterielle Gefäßsteifigkeit und Pulswellengeschwindigkeit**

Das Blut gelangt aus dem Herzen in den großen und den kleinen Kreislauf. Es wird mit einer gewissen Geschwindigkeit transportiert, welche von verschiedenen Faktoren, wie z.B. der Gefäßsteifigkeit abhängig ist.

Die Gefäßsteifigkeit ist ein dynamischer Faktor, welcher sich im Laufe des Lebens verändert. Eine erhöhte arterielle Gefäßsteifigkeit beschreibt die reduzierte Fähigkeit einer Arterie sich bei Druckänderung adäquat zu dilatieren oder zu kontrahieren. (Cecelja und Chowienczyk, 2012)

Ein steifes Gefäß dilatiert und die Gefäßwand hypertrophiert (Safar, 2004). Somit kommt eine höhere arterielle Gefäßsteifigkeit einer verminderten arteriellen Compliance gleich (London et al., 1996).

Die Steifigkeit der Arterien ist von den jeweiligen Komorbiditäten der Patienten abhängig. Bei Bluthochdruck-Patienten (Cecelja und Chowienczyk, 2012) und terminal niereninsuffizienten Patienten ist sie höher als bei Gesunden (Fischer, Zocalo, Galli, Wray und Bia, 2015).

Eine erhöhte Steifigkeit der Gefäße führt zu einer verfrühten Rückkehr der Pulswelle in der Spätsystole und somit zu einer überhöhten zentralen aortalen Pulswelle (Kanbay et al., 2010).

Der nachfolgende Abschnitt soll zu einem besseren Verständnis der PWV führen.

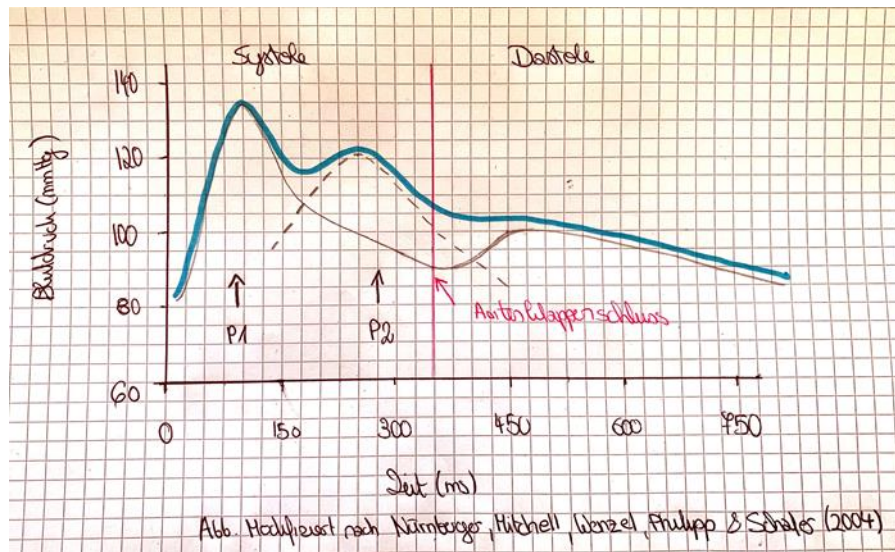


Abbildung 1 – Pulswelle, AK-Schluss = Aortenklappenschluss (modifiziert nach: Nürnberger, Mitchell, Wenzel, Philipp und Schäfer, 2004)

Die Abbildung 1 zeigt den Verlauf der Pulswelle über die Zeit.

Der pinke vertikale Strich steht für den Schluss der Aortenklappe, was dem Ende der Systole und dem Anfang der Diastole gleichkommt. In der Systole wird das Blut aus dem linken Ventrikel in die Peripherie ausgeworfen.

Die W1-Welle ist die Druckkurve, welche durch das in der Systole ausgeworfene Blut erzeugt wird. An Gefäßaufzweigungen wird ein Teil des Blutes zurückgeworfen. Somit kommt es zu zwei Druckwellen, eine welche sich vorwärts bewegt und eine die sich rückwärts zurück Richtung Herz bewegt. W2 entspricht der Überschneidung von den zwei entgegengesetzt fließenden Druckwellen. Zu welchem Zeitpunkt der Herzaktion W2 ankommt, hängt von der PWV und der arteriellen Gefäßsteifigkeit ab. Die hier in Abbildung 1 abgezeichnete Kurve entspricht der von einem jungen Menschen, W2 erreicht W1 in der späten Systole. (Nürnberger et al., 2004)

Nimmt die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) zu, so kommt es früher zur Rückkehr der Pulswelle und W2 erreicht die Herzaktion in der frühen Systole (Nürnberger et al., 2004). Eine frühe Rückkehr der Pulswelle zieht einen höheren systolischen Blutdruck (SBD), einen höheren Pulsdruck, einen niedrigeren diastolischen Blutdruck (DBD) sowie eine höhere Belastung und nachfolgende Hypertrophie des linken Ventrikels nach sich (London et al., 1996).

Die linksventrikuläre Hypertrophie sowie der erhöhte systolische Blutdruck bedingen eine schlechtere Koronarperfusion und eine veränderte Versorgung der Peripherie (Covic, Gusbeth-Tatomir und Goldsmith, 2005). Durch den Mehraufwand des linken Ventrikels steigt der

systemische Blutdruck weiter an. Der erhöhte Blutdruck (BD) aggraviert die PWV. Es entsteht ein Circulus vitiosus (Safar, 2004).

Die Geschwindigkeit dieser Pulswelle kann entsprechend der Gefäßeigenschaften Werte zwischen 4 und 15 m/s betragen (Kanbay et al., 2010).

Die Ausbreitung der Pulswelle, entlang des arteriellen Gefäßbaumes, ist abhängig von der Herzaktion (Kanbay et al., 2010) sowie der intrinsischen Gefäßelastizität (Cecelja und Chowienczyk, 2012).

Die PWV ist folglich höher in steiferen Gefäßen (Cecelja und Chowienczyk, 2012) und stellt somit einen regionalen Marker für Gefäßsteifigkeit dar (Fischer et al., 2015). Jedoch zeigten Familien- und Zwillingsstudien, dass die Höhe der PWV auch von genetischen Faktoren beeinflusst wird (Cecelja und Chowienczyk, 2012).

Eine zu hohe PWV führt nicht nur zu Schäden am Herzen, sondern über die Gefäße auch an weiteren Organen. Eine hohe arterielle Gefäßsteifigkeit in der zentralen Aorta, führt zu einem Verlust der Windkesselfunktion und dadurch zu überhöhten pulsatilen Drücken in der Peripherie. (Cecelja und Chowienczyk, 2012) Organe, die besonders empfindlich auf erhöhte pulsatile Drücke reagieren, sind das Gehirn und die Niere (London und Pannier, 2010; Georgianos, Sarafidis und Lasaridis, 2015 b).

Die zentrale aortale Pulswelle ist ein indirektes, gut etabliertes Maß für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (Boutouyrie et al., 2002).

Die Gefäßsteifigkeit lässt sich auch mittels anderer Parameter bewerten. Die PWV verhält sich jedoch während der HD konstant, im Gegensatz zu dem Augmentationsindex (AIx) (Georgianos, Sarafidis, Malindretos, Nikolaidis, Lasaridis, 2011; Karpetas et al., 2015), und bietet sich aus diesem Grund hier an.

Die PWV und der Blutdruck sind eng miteinander verbunden. Eine medikamentöse Reduktion des Bluthochdrucks allein, ohne parallele Verminderung der PWV, war positiv prädiktiv für die Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität bei terminal niereninsuffizienten Patienten (Guerin et al., 2001). Dieser Zusammenhang unterstreicht die Notwendigkeit der Überwachung der PWV, parallel zu der Kontrolle der Blutdruckwerte in diesem Kollektiv.

Die Messungen der Pulswellengeschwindigkeit entlang der Aorta sind klinisch am relevantesten, da die Aorta mit ihren Abgängen anatomisch auf den linken Ventrikel folgen. Deswegen tragen Veränderungen dieser Gefäßabschnitte zu den pathophysiologischen Effekten der Gefäßsteifigkeit bei. (Fischer et al., 2015)

Der prognostische Wert der arteriellen Gefäßsteifigkeit wurde für unterschiedliche Patientengruppen, wie Bluthochdruck-Patienten (Laurent et al., 2001), für Typ II Diabetiker (Cruickshank et al., 2002), für terminal niereninsuffiziente Patienten (Blacher, London, Safar und Mourad, 1999 b) und für die Normalbevölkerung (Mattace-Raso et al., 2006), untersucht. Dabei bewährte sich die PWV, gemessen zwischen der A. carotis communis und der A. femoralis (die cf-PWV), als Prädiktor für Mortalität und für kardiovaskuläre Events (Mattace-Raso et al., 2006). Dies führte dazu, dass die Fachgesellschaften European Society of Hypertension (ESH) und die European Society of Cardiology (ESC) die cf-PWV in die Richtlinien der Risikoabschätzung bei Patienten mit Bluthochdruck aufnahmen (Liakos, Grassos und Babalis, 2015).

### **Ab welchem Wert ist die PWV pathologisch?**

Im Jahr 2013 revidierten die ESH und ESC den im Jahr 2007 festgelegten Cut-off der PWV von 12 m/s (Mansia et al., 2007) und nahmen einen Wert von 10 m/s als pathologischen Cut-off für die Allgemeinbevölkerung in die Empfehlungen auf (Liakos et al., 2015).

Überschreitet die PWV diesen Wert, kann sie als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität in der Allgemeinbevölkerung betrachtet werden (Mattace-Raso et al., 2006; Georgianos et al., 2015 b). Ab welchem Absolutwert die PWV als pathologisch zu werten ist, ist abhängig vom Alter und Geschlecht des Jeweiligen (Diaz, Zocalo, Bia, Wray und Fischer, 2018).

Für Hämodialysepatienten existieren bisher keine allgemeingültige Cut-off Werte. Matschkal et al. haben Anfang 2019 einen Cut-Off-Wert definiert. Dabei wurden verschiedene Cut-off-Werte gewählt: Für die Gesamtmortalität wurde dabei ein Cut-off von 9,1 m/s postuliert, für die kardiovaskuläre Mortalität ein Wert von 9,3 m/s. In einer gesonderten Kohorte, welche nur solche Patienten einbegriff, welche weder eine Herzinsuffizienz noch ein Vorhofflimmern aufwiesen, wurde ein Cut-off von 9,5 m/s definiert. (Matschkal et al., 2019)



### 1.4 Studienübersicht: Arterielle Gefäßsteifigkeit und kardiovaskulären Risiken bei terminal niereninsuffizienten Patienten

Blacher et al. (Blacher et al., 1998) publizierten bereits 1998 eine Studie zu der arteriellen Steifigkeit als Mortalitätsprädiktor bei Dialysepatienten. Das Patientenkollektiv bestand aus 79 HD-Patienten. Die arterielle Steifigkeit wurde mittels nicht-invasiver Messungen des inkrementellen Elastizitätsmoduls der A. carotis communis (Einc) bestimmt (Methode: Echo Tracking). Sie schlussfolgerten, dass ein erhöhter Einc kombiniert mit einem niedrigen diastolischen Blutdruck Risikofaktoren für die Gesamtmortalität sind. (Blacher et al., 1998)

Der prognostische Wert der aortalen PWV bei HD-Patienten wurde ein Jahr später ebenfalls von Blacher et al. untersucht. Rekrutiert wurden 241 HD-Patienten. Die Nachuntersuchungen fanden im Schnitt nach 72 Monaten statt. Zu diesem Zeitpunkt zeigte sich, dass Patienten mit einer PWV  $> 12$  m/s bei Erstuntersuchung ein 5,9-fach erhöhtes Risiko der kardiovaskulären Mortalität und ein 5,4-fach erhöhtes Risiko der Gesamtmortalität aufwiesen. Als Kontrollgruppe dienten Patienten mit einer PWV von  $\leq 9,4$  m/s bei der Erstuntersuchung. Die aortale PWV erwies sich auch nach Adjustierung für Alter und Dialysedauer (sog. Dialysevintage) als unabhängiger Mortalitätsprädiktor. (Blacher et al., 1999 a)

Eine im Jahr 2001 publizierte Studie von Shoji et al. bzgl. 265 HD-Patienten gab Hinweise, dass das Vorliegen eines Diabetes mellitus und einer hohen aortalen PWV ein erhöhtes Risiko für die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtmortalität darstellten.

Eine multivariate Analyse zeigte, dass jede PWV-Erhöhung um 1 m/s einer 18%-igen Risikoerhöhung für tödliche Events gleichkommt, unabhängig von Kovariaten wie dem Diabetes mellitus. (Shoji et al., 2001)

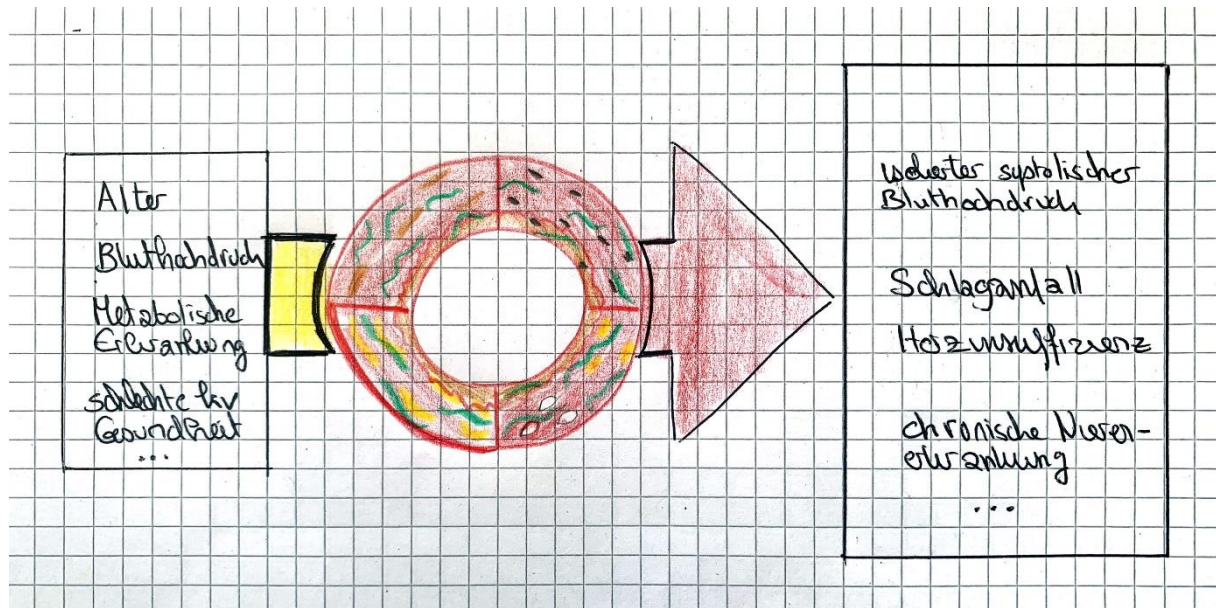


Abbildung 2 – Arterielle Steifigkeit (modifiziert nach Lyle und Raaz, 2017), Abkürzung: kv = kardiovaskulär

Die 2001 erschienene Studie von Blacher et al. (Blacher, Guerin, Pannier, Marchais und London et al., 2001) zeigte einen Zusammenhang zwischen der longitudinalen Entwicklung der Gefäßverkalkung und der Gefäßsteifigkeit der Karotiden mit der Mortalität (gesamt und kardiovaskulär). Untersucht wurden 110 HD-Patienten. Bei der Nachuntersuchung nach 6 Jahren zeigte sich ein starker Zusammenhang zwischen dem Fortschreiten der Gefäßverkalkung und einem erhöhten Mortalitätsrisiko. Ein erhöhter Einc der Karotiden und zukünftige tödliche Ereignisse standen in einem engen Verhältnis zueinander, unabhängig vom Vorkommen und Grad der Gefäßverkalkung. (Blacher et al., 2001)

Zwei weitere Studien (publiziert im Jahr 2001 und 2006) untersuchen den AIX als Prädiktor. Der AIX ist ein indirektes Maß der Gefäßsteifigkeit, da Parameter wie das Alter, die PWV, die Körpergröße (Wegstrecke der Pulswelle), die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und die Reflektionseigenschaften der kleinen Gefäßzweige des arteriellen Gefäßbaumes bei der Ermittlung des Absolutwerts hinzugezogen werden. (London et al., 2001)

In der ersten von den zwei Studien untersuchten London et al. den AIX an den Karotiden mittels Applanationstonometrie. Das Studienkollektiv bestand aus 180 HD-Patienten. Der AIX steht für das Maß der Pulswellenreflektion. (London et al., 2001)

Ein AIX-Anstieg von 10% war assoziiert mit einem 48%-ig erhöhten Risiko für die kardiovaskuläre Mortalität und einem 51% erhöhten Risiko für die Gesamtmortalität (London et al., 2001).

Die im Jahr 2006 publizierte Studie von Covic et al. konnte jedoch den prognostischen Wert des AIX, als unabhängigen Prädiktor für kardiovaskuläre Events, nicht bestätigen. Es wurden

92 HD-Patienten untersucht. (Covic et al., 2006)

Dieses Ergebnis sollte in dem Kontext interpretiert werden, dass hier das durchschnittliche Alter des Studienkollektivs bei 42,6 Jahren lag und Komorbiditäten wie Diabetes mellitus zum Ausschluss führten. So war das kardiovaskuläre Risikoprofil der Studienpatienten insgesamt niedriger. (Covic et al., 2006)

Die Studie aus dem Jahr 2003 von Blacher et al. (Blacher et al., 2003) ermittelte einen theoretischen Wert für die aortale PWV. Die beurteilte Patientengruppe bestand aus 242 HD-Patienten, mit einer Mindestdialysedauer von 3 Monaten.

Der theoretische PWV-Wert basiert auf den Faktoren Alter, Geschlecht, Blutdruck und Herzfrequenz. Zudem wurde der PWV-Index, definiert als Differenz zwischen der gemessenen und der errechneten PWV, ermittelt. (Blacher et al., 2003)

Eine im Studienverlauf nachgewiesene PWV-Index-Erhöhung von einem 1 m/s kam einer Erhöhung von 14% für die kardiovaskuläre und die Gesamtmortalität gleich - unabhängig von Alter oder Dialysevintage (Blacher et al., 2003).

Dieses Ergebnis stützt somit die Schlussfolgerung von Blacher et al. aus dem Jahr 1999 (Blacher et al., 1999 a). HD-Patienten mit einem positiven Index und somit einer höher als erwarteten aortalen Steifigkeit zeigten, im Vergleich zu Patienten mit einem negativen Index, ein höheres Risiko für ein tödliches Ereignis während des Nachuntersuchungszeitraumes (Blacher et al., 2003).

Die Arbeitsgruppe von Pannier et al. (Pannier, Guerin, Marchais, Safar und London, 2005) untersuchte 305 HD-Patienten, die Rekrutierung erfolgte von 1987 bis 2003. Die Fragestellung war, ob die periphere Gefäßsteifigkeit einen prognostischen Wert für terminal niereninsuffiziente Patienten darstellt. Während weder die Gefäßsteifigkeit der Oberarmarterie noch die der femorotibialen Arterien sich als Prädiktoren für kardiovaskuläre Events bewähren konnten, blieb die aortale PWV weiterhin ein starker und unabhängiger kardiovaskulärer Mortalitätsprädiktor bei terminal niereninsuffizienten Patienten. (Pannier et al., 2005)

Die Arbeitsgruppe Shoji et al. publizierte 2010 eine Studie zu 435 HD Patienten, in welcher unter anderem die Intima-Media Dicke der Karotiden (cIMT) und die arterielle Steifigkeit der Karotiden bestimmt wurde (Shoji et al., 2010).

Nur die arterielle Steifigkeit der Karotiden blieb in der multivariaten Analyse ein starker und unabhängiger Mortalitätsprädiktor, auch nach Adjustierung für die cIMT (Shoji et al., 2010). Dies unterstreicht nochmals den pathognomischen Wert der Gefäßsteifigkeit und -dicke für

kardiovaskuläre Erkrankungen bei terminal niereninsuffizienten Patienten (Georgianos et al., 2015 b).

Die im Jahr 2011 publizierte CORD-Studie (CORD = calcification outcome in renal disease) evaluierte den prognostischen Wert der aortalen Steifigkeit und der Gefäßverkalkung bei 1084 terminal niereninsuffizienten Patienten in 47 europäischen Dialysezentren (Verbeke et al., 2011). Die Patienten bestanden aus HD- und PD-Patienten mit einem minimalen Dialysevintage von drei Monaten.

Die Gefäßsteifigkeit wurde durch die PWV - gemessen mittels Applanationstonometrie mit dem SphygmoCor - quantifiziert. Die Gefäßverkalkung wurde mittels eines abdominalen aortalen Verkalkungs-Scores anhand lateraler Röntgen-Abdomen-Aufnahmen evaluiert. (Verbeke et al., 2011)

Sowohl die aortale PWV als auch die Gefäßverkalkung stellten unabhängige Mortalitätsprädiktoren dar. Jedoch schien das Risiko bezüglich der Gefäßsteifigkeit bei terminal niereninsuffizienten Patienten mit einer starken Gefäßverkalkung weniger ausgeprägt. (Verbeke et al., 2011)

Aufgrund der fortgeschrittenen Gefäßverkalkung bei vielen terminal niereninsuffizienten Patienten waren die PWV-Werte wahrscheinlich verfälscht. Das Überleben dieser Patienten wurde exponentiell durch das Ausmaß der Verkalkung beeinflusst. (Georgianos et al., 2015 b)

Die Studie aus dem Jahr 2012 von Szeto et al. (Szeto et al., 2012) postulierte einen Zusammenhang zwischen einer PWV über 10m/s bei Erstuntersuchung und einem signifikant niedrigeren Gesamtüberleben. Das Studienkollektiv bestand aus 155 neu dialysepflichtigen PD-Patienten. Der unabhängige Vorhersagewert der aortalen PWV verschwand in der multivariaten Regressionsanalyse. (Szeto et al., 2012)

Die Studie von Avramovski et al. (Avramovski, Janakievska, Sotiroski und Sikole, 2013) aus dem Jahr 2013 untersuchte 80 HD-Patienten.

Die Gefäßsteifigkeit der HD-Patienten nahm schneller zu als die der Kontrollpatienten. Sie führten dies auf erhöhte Blutfettwerte, sowie die Urämietoxine zurück. (Avramovski et al., 2013)

Die im Jahr 2017 publizierte Studie von Sarafidis et al. (Sarafidis et al., 2017 a) untersuchte den prognostischen Wert ambulanter Blutdruckmessungen (am Arm und zentral gemessen) der PWV und des herzfrequenzadjustierten AIx. Das Patientenkollektiv umfasste 170 HD-Patienten.

Die Messungen erfolgten mittels Mobil-O-Graphen über 48 Stunden. Das Gefährdungsverhältnis (Hazard Ratio) für die Gesamtmortalität war bei steigenden Werten der ambulant gemessenen PWV und des AIX deutlich erhöht. (Sarafidis et al., 2017 a)

In der multivariaten Analyse war die 48 Stundenmessung der PWV der einzige vaskuläre Parameter, welcher einen unabhängigen Zusammenhang mit den primären Endpunkten (Gesamtmortalität, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall) aufwies. Die ambulant gemessene PWV, der AIX(75) und der zentrale Pulsdruck standen im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität. Dies galt jedoch nicht für in der Praxis gemessene PWV oder ambulant gemessene systolische Blutdruckwerte. (Sarafidis et al., 2017 a)

In einer Studie von Matschkal et al. (Matschkal et al., 2019) wurde bei 344 HD-Patienten die 24-Stunden-PWV und die Office-PWV gemessen und deren prognostischer Wert bezüglich der Gesamtmortalität miteinander verglichen. In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse war nur die 24h-PWV prädiktiv für die Gesamtmortalität. In einer Subkohorte mit Patienten ohne die Komorbiditäten Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern (VHF) war die 24-Stunden-PWV auch prädiktiv für die kardiovaskuläre Mortalität. (Matschkal et al., 2019)

Die nachfolgende Tabelle zeigt einen Überblick über die genannten Studien bezüglich ihrer Fallzahlen und der Länge des Nachuntersuchungszeitraumes.

| <b>Autor</b>      | <b>Ausgabejahr</b> | <b>n</b> | <b>Nachuntersuchung<br/>(Monate)</b> |
|-------------------|--------------------|----------|--------------------------------------|
| Blacher et al.    | 1998               | 79       | 25 ± 7                               |
| Blacher et al.    | 1999               | 241      | 72 ± 41                              |
| Shoji et al.      | 2001               | 265      | 63                                   |
| Blacher et al.    | 2001               | 110      | 53 ± 21                              |
| London et al.     | 2001               | 180      | 52 ± 36                              |
| Covic et al.      | 2006               | 92       | 61 ± 25                              |
| Blacher et al.    | 2003               | 242      | 78 ± 46                              |
| Pannier et al.    | 2005               | 305      | 70 ± 49                              |
| Shoji et al.      | 2010               | 435      | 70                                   |
| Verbeke et al.    | 2011               | 1084     | 24                                   |
| Szeto et al.      | 2012               | 155      | 24                                   |
| Avramovski et al. | 2013               | 140      | 36                                   |
| Sarafidis et al.  | 2017               | 170      | 28,1 ± 11,2                          |
| Matschkal et al.  | 2019               | 344      | 36                                   |

Tabelle 4 -Studienüberblick

### 1.5 Zielsetzung dieser Arbeit

Trotz zahlreicher Therapiemöglichkeiten stellt die chronisch dialysepflichtige Niereninsuffizienz eine meist nicht heilbare Erkrankung mit verminderter Lebenserwartung dar. Eine 2013 publizierte Studie von Gómez et al. zeigte, dass nach Nierentransplantation (NTX) nur 37% der insgesamt 487 nierentransplantierten Patienten nach 15 Jahren noch lebten. (Gomez et al., 2013) Vor dem Hintergrund, dass die NTX die bestmögliche Therapieform der terminalen Niereninsuffizienz ist (Power und Brown, 2013) und die 5-Jahres-Überlebensrate der HD-Patienten zwischen 40 und 50% liegt (Pippias et al., 2015), heißt es die Möglichkeiten der supportiven Therapie zu verbessern.

Die erhöhte arterielle Steifigkeit bei terminal niereninsuffizienten Patienten, bedingt durch progressive Veränderungen der Aorta und der größeren Arterien (Guerin, Pannier, Marchais und London, 2008), ist einer der Hauptgründe für die erhöhte Morbidität und Mortalität. Diese Erhöhung beruht auf: höherem systolischem Blutdruck, erhöhtem Pulsdruck, linksventrikulärer Hypertrophie und der dadurch folgenden Transmission höherer Pulsdrücke in die Mikrozirkulation. (Blacher et al., 1999 a; Blacher et al., 2001; Nemcsik, Kiss und Tisler, 2012) Die Messung der PWV stellte bis vor einigen Jahren eine sehr aufwendige untersucherabhängige Methode dar. Eine Möglichkeit war die aorto-femorale Messung, mittels Tonomern oder echokardiographischen Dopplergeräten. (Kanbay et al., 2010; Van Bortel et al., 2012; Georgianos und Agarwal, 2015 a)

Bis heute gilt jedoch die cf-PWV-Messung, mittels Tonomern oder Mechanotransduktors, als Goldstandard. Diese ist sehr aufwändig und untersucherabhängig. (Laurent et al., 2006)

Auch gilt die cf-PWV als unabhängiger Prädiktor für die kardiovaskuläre und die Gesamtmortalität z.B. bei älteren und terminal niereninsuffizienten Patienten (Blacher et al., 1999 a; Laurent et al., 2006; van Popele et al., 2006; Vlachopoulos, Aznaouridis und Stefanadis, 2010).

Eine 2017 publizierte Studie von Sarafidis et al. suggeriert einen Zusammenhang zwischen ambulanten 48-Stunden-PWV-Messungen und kardiovaskulären Ereignissen, sowie kardiovaskulären Todesfällen bei HD-Patienten (Sarafidis et al., 2017 a).

Die 2019 publizierte Studie von Matschkal et al. weist darauf hin, dass die 24-Stundenmessungen der PWV, gemessen mittels Mobil-O-Graph, einen prognostischen Wert bezüglich der Gesamtmortalität bei HD-Patienten hat (Matschkal et al., 2019).

Für diese Arbeit wurde die PWV bei allen Patienten standardisiert gemessen.

Wichtige Kriterien für die Auswahl der technischen Hilfsmittel zur Bestimmung der PWV

## Einführung

waren eine gute Validität, eine einfache Durchführbarkeit in der klinischen Praxis, sowie eine gewisse Kosteneffizienz, welche eine Anwendung bei zahlreichen Patienten erlaubt (Schmaderer et al., 2016).

Aufbauend auf die Arbeit von Matschkal et al. ist das Ziel dieser Arbeit den prädiktiven Wert der 24-Stunden-PWV-Messungen (24h-PWV-Messungen) für die Gesamt- und die kardiovaskuläre Mortalität, unter Berücksichtigung eines Nachbeobachtungszeitraums von 6 Jahren, zu validieren. (Matschkal et al., 2019)

Vorteil der 24-Stunden-Messung der PWV mittels Mobil-O-Graph ist die einfache Durchführbarkeit (Luzardo et al., 2012), die weitgehende Untersucherunabhängigkeit (Schmaderer et al., 2016) und die Reliabilität und Reproduzierbarkeit der Messungen (Grillo et al., 2017).

Zur Überprüfung dieser Hypothese wurde ein Teil des ISAR-Studienkollektivs bezüglich der PWV bei Studienbeginn betrachtet und das Überleben der Patienten über 6 Jahre nachverfolgt.



## **2 Material und Methoden**

### 2.1 Selektionskriterien und Studiendesign

Die Studienpopulation dieser Arbeit enthält Patienten aus der Studie „Risk stratification in end-stage-renal-disease – the ISAR-Study“, eine multizentrische prospektive longitudinale beobachtende Kohortenstudie (ClinicalTrials.gov; ID: NCT0 1152892) (Schmaderer et al., 2016).

Die Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München sowie die Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer stimmten dem Studienprotokoll zu (Schmaderer et al., 2016).

Zwischen Juni 2010 und Januar 2014 wurden insgesamt 519 Patienten aus 17 verschiedenen Dialysezentren in München und Umgebung eingeschlossen.

Die Einschlusskriterien der ISAR-Studie waren die folgenden:

- Alter über 18 Jahre
- Dialysevintage von mindestens 90 Tagen
- vorliegendes Einverständnis an mindestens einer technischen Untersuchung teilzunehmen (24h-PWV-Messung, 24h-EKG-Messung oder retinale Gefäßausmessung)
- eine unterschriebene Einwilligungserklärung.

Die Ausschlusskriterien der ISAR-Studie und auch dieser Arbeit waren:

- aktive Infektionen
- Schwangerschaft
- Malignom mit einer Lebenserwartung unter 24 Monaten
- fehlende Einwilligungserklärung.

Das Ziel der ISAR-Studie war es, die kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Risikostratifikation bei terminal niereninsuffizienten HD-Patienten zu verbessern. (Schmaderer et al., 2016)

Für diese Arbeit wurden 10 der 17 Zentren statistisch ausgewertet, dies entspricht einem Kollektiv von 290 Patienten. Es wurde die 24-Stunden-Pulswellenanalyse (24h-PWA) mithilfe von Mobil-O-Graphen (I.E.M. GmbH, Stolberg, Germany), einem nicht-invasiven oszillometrischen Gerät (Nunan et al., 2012), an chronisch dialysepflichtigen Patienten durchgeführt. Für die Auswertung wurden nur die 184 Patienten berücksichtigt bei denen zu Studienbeginn eine 24h-PWV-Messung durchgeführt worden war.

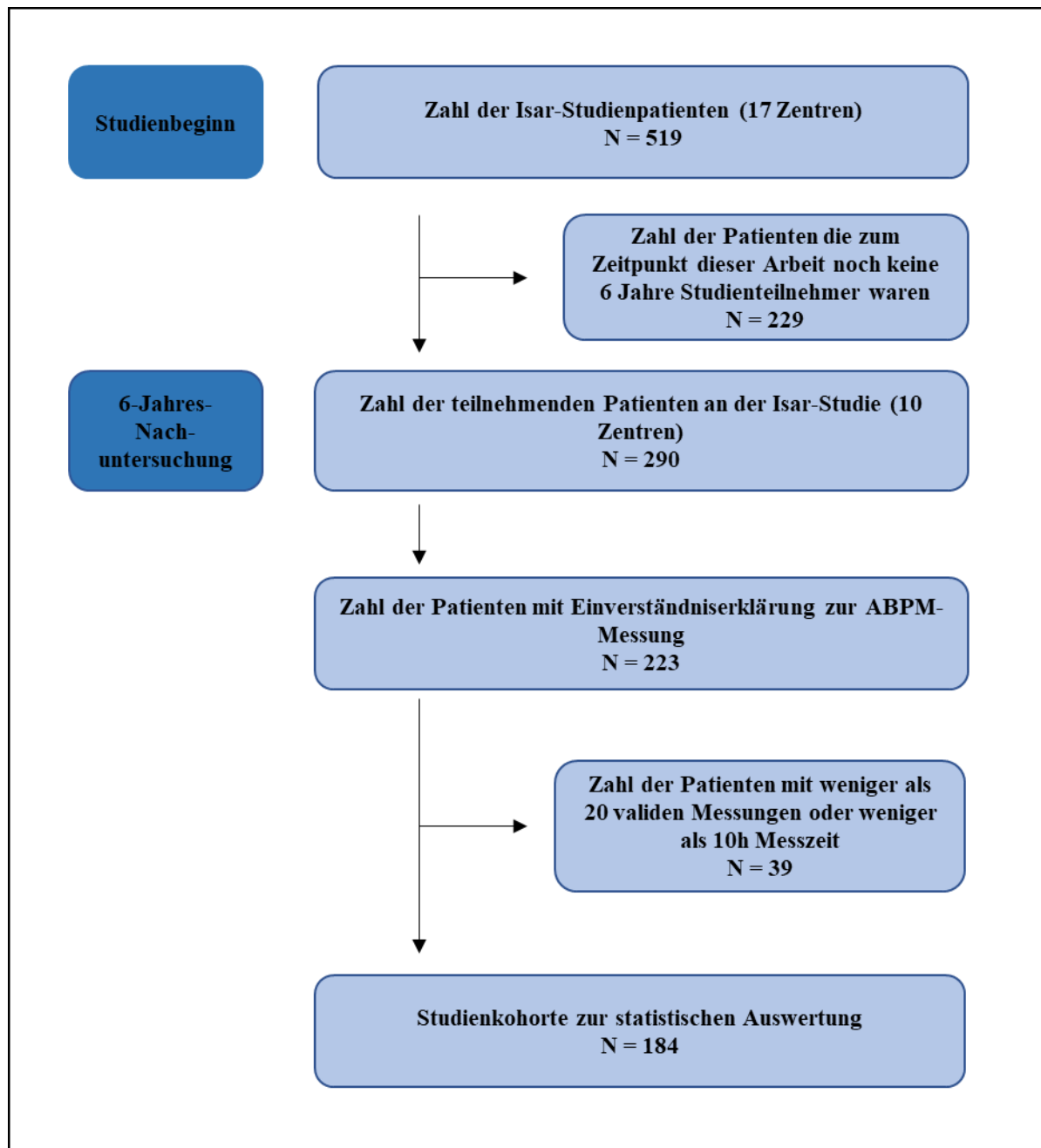


Abbildung 3 – Flow Diagramm der Studienpopulation

In Abbildung 3 wird gezeigt, wie es von den ursprünglich 519 ISAR-Studienpatienten zu 184 Studienpatienten in dieser Arbeit kam.

## 2.2 Datenerhebung und Messungen

Die Dialysepflicht kann unterschiedliche Ursachen haben. In der Studie wurde nach den folgenden Grunderkrankungen differenziert: Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Glomerulonephritis, eine infektiöse Genese, hereditäre Nierenerkrankung, die Reflux-Nephropathie, die Kontrastmittel-Nephropathie, toxische Genesen, unklare Ursachen und seltene Grunderkrankungen sowie sonstige Erkrankungen.

Niereninsuffiziente Patienten weisen häufig multiple Komorbiditäten auf. Kardiovaskuläre Vorerkrankungen sind wichtige Risikofaktoren hinsichtlich Mortalität in der Normalbevölkerung (Roth et al., 2015) und bei chronisch dialysepflichtigen Menschen (Chantrel, de Cornelissen, Deloumeaux, Lange und Lassalle, 2013).

Um die Risikofaktoren und Komorbiditäten der Patienten statistisch analysieren zu können, wurde ein adaptierter Charlson Komorbiditäten Index (aCCI) für terminal niereninsuffiziente Patienten nach Liu et al. berechnet (Charlson, Pompei, Ales und MacKenzie, 1987; Liu, Huang, Gilbertson, Foley und Collins, 2010).

Was genau sich hinter der Bezeichnung CCI versteckt, wird in diesem Abschnitt erklärt.

Liu et al. ermittelte den CCI anhand von Komorbiditäten verschiedener Dialysepopulationen aus Amerika. Genauer gesagt wurde neu dialysepflichtige Patienten aus den Jahren 1999, 2000 und 2001 mit der Patientenkohorte verglichen, welche im Jahr 2000 dialysepflichtig waren. (Charlson et al., 1987; Liu et al., 2010)

Jede Komorbidität wird mit einem bestimmten Faktor gewichtet. Der CCI besteht dabei aus der Summe der gewichteten Komorbiditäten eines einzelnen Patienten. Insgesamt werden elf verschiedene Komorbiditäten in den Index einbezogen.

Einfach gewichtet werden:

- atherosklerotische Herzerkrankung
- Diabetes mellitus

Doppelt gewichtet werden:

- die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
- die transitorisch ischämische Attacke, bzw. der zerebrovaskuläre Vorfall
- die periphere Gefäßerkrankung
- Herzrhythmusstörungen
- die gastrointestinale Blutung
- schwere Lebererkrankungen, wie z.B. die Leberzirrhose
- Tumorleiden, sowie
- andere Herzerkrankungen

*Hinter 'andere Herzerkrankungen' verbergen sich die Perikarditis, die Endokarditis, die Myokarditis, andere Komplikationen einer Herzerkrankung, die Herztransplantation, der Herzklappenersatz und die Versorgung mit einem Herzschrittmacher.*

Dreifach gewichtet wird die Komorbidität Herzinsuffizienz.

Alle Gewichtungsindeze sind positiv und zeigen einen Zusammenhang mit einem kürzeren Überleben auf. Je höher die Absolutzahl des CCI, desto kürzer überlebt der Patient. Das Endresultat nach welchem der Index entwickelt und gemessen wurde ist die Mortalität. (Liu et al., 2010)

In dieser Arbeit wurde der aCCI angewandt. Das 'a' steht dabei für 'adaptiert'. Der aCCI wurde auf das Studienkollektiv der ISAR-Studie angepasst.

Die Erhebung klinischer Daten, die Medikation, sowie der Laborwerte (u.a. auch des Kt/V) erfolgten anhand von Patientenakten. Die individuellen Unterschiede bezüglich der Dialyseeinstellungen wurden von den jeweiligen Dialysezentren bereitgestellt.

Zudem wurde das Dialysevintage bei Studienbeginn, eine eventuelle Dialysepause infolge einer NTX oder aufgrund einer Teilerholung der Nierenfunktion, einzelne Laborparameter sowie die individuellen Einstellungsparameter der Dialyse (wie die Art der Antikoagulation, der Dialysatfluss, sowie die Dialysezeit) erhoben.

In Kt/V steht das K für die renale Clearance (stellvertretend: Harnstoffeliminierung mittels Dialyse), das t für die effektive Dialysezeit und V für das gereinigte Volumen (Vartia, 2018). Das Dialysevintage bezeichnet den Zeitraum seitdem ein Patient bis Studieneinschluss dialysepflichtig war.

Für diese Arbeit wurden die ambulanten 24h-PWV-Messungen mittels Mobil-O-Graphen (I.E.M. GmbH, Stolberg, Deutschland) durchgeführt. Die Geräte sind mit einem integrierten ARCSolver Algorithmus (AIT Austrian Institute of Technology, Wien, Österreich) ausgerüstet. Mit diesem werden aortale Gefäßsteifigkeits-Parameter von dem brachialen Blutdruck ausgehend abgeleitet. (Nunan et al., 2012; Sarafidis et al., 2014)

Die Messungen mittels dem Mobil-O-Graphen wurden in vorherigen Studien validiert und sind vergleichbar mit anderen etablierten invasiven und nicht-invasiven Methoden (Wassertheurer et al., 2010; Protogerou et al., 2012; Hametner et al., 2013; Sarafidis et al., 2014; Feistritzer et al., 2015).

Zudem ermöglicht die Messmethode mittels Mobil-O-Graph ambulante Langzeitmessungen. Dadurch sind die Messungen robust gegenüber Tag-/Nacht-, hämodynamischen und intradialytischen Schwankungen (Wassertheurer et al., 2010).

Mittels Mobil-O-Graph wurde eine Pulswellenanalyse (PWA) durchgeführt, welche neben der PWV noch andere Parameter ermittelte: der Augmentationsdruck; der Reflexionskoeffizient und der herzfrequenzadjustierte  $AIx(75)$ , adjustiert auf 75 Herzschläge pro Minute.

Die Bestimmung der zentralen aortalen Pulswelle basierte auf der oszillometrischen Detektion der peripheren Pulswelle. Die Messungen erfolgten mithilfe einer Oberarmmanschette, welche am kontralateralen Arm des aktiven Dialysezugangs angepasst wurde. (Weiss et al., 2012; Schmaderer et al., 2016) Der aktive Dialysezugang stellte den Arm mit dem Gefäßzugang dar, über welchen die Blutreinigung erfolgte.

Es wurden 3 verschiedene Oberarmmanschette patientenindividuell benutzt.

Bei einem Oberarmumfang von 20 bis 24 cm wurde eine Manschette der Größe S verwendet, ein Oberarmumfang von 24 bis 32 cm entsprach der Größe M und ein Oberarmumfang von 32 bis 38 cm entsprach der Manschettengröße L. Alle eingeschlossenen Patienten fielen in eine dieser drei Kategorien.

Der Messbeginn fand im kurzen Dialyseintervall statt. Die Geräte waren so programmiert, dass die PWV- und die Blutdruck-Messungen tagsüber alle 15 Minuten (zwischen 8 und 21 Uhr) und nachts alle 30 Minuten (zwischen 21 und 8 Uhr) stattfanden. Mindestens 20 Einzelmessungen und eine Mindestmessdauer von 10 h waren zur Auswertung notwendig.

### 2.3 Endpunkte

Die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität waren die Endpunkte dieser Arbeit. Die Patienten wurden bis zum Tod, loss-to-follow up (LTF) oder bis 72 ( $\pm$  3) Monate nach Einschluss nachverfolgt.

Die Todesursache ergab sich aus dem Arztbrief, aus dem Gespräch mit dem behandelnden Arzt oder mit Angehörigen. Darüber hinaus wurde jede Todesursache von dem ISAR-Studienboard einer spezifischen Kategorie zugeordnet.

Zensiert wurden die Patienten bei LTF, entsprechend einer NTX oder einem unbekanntem Zentrumswechsel.

## 2.4 Statistische Auswertung

Alle statistischen Auswertungen dieser Arbeit wurden mithilfe des Programms 'Statistical Package for Social Sciences 25' (SPSS 25) für Windows durchgeführt.

Alle Variablen wurden auf Normalverteilung überprüft. Kontinuierliche normalverteilte Variablen wurden mittels Mittelwertes (MW)  $\pm$  Standardabweichung (SD) und kontinuierliche nicht-normalverteilte Variablen mittels Medians und [25- und 75-Perzentil] angegeben.

Kategoriale Variablen wurden als numerische Häufigkeiten und in Prozentangaben von der Gesamtpopulation angegeben.

Die Gruppenunterschiede kategorialer nicht-normalverteilter Daten wurden statistisch mittels Mann-Whitney-U Test überprüft oder bei linearen Daten mittels Korrelationsanalysen nach Spearman oder nach Pearson untersucht. Die Korrelationsanalyse nach Pearson gilt normalverteilten und die nach Spearman nicht-normalverteilten Daten.

Die Überlebensanalyse wurde mithilfe von Kaplan-Meier-Überlebensschätzern und von Cox-Regressionsanalysen durchgeführt.

Für den Kaplan-Meier-Schätzer wurde die Population in 2 Subgruppen unterteilt (Cut-off: PWV  $\geq$ / $<$  9,5 m/s) und der Unterschied zwischen den beiden Gruppen mittels eines zweiseitigen Log-Rank-Tests verglichen. Der Cut-off Wert wurde nach dem Median der Gesamtkohorte für eine PWV ermittelt.

Die Überlebenszeit ist ein numerischer Parameter, der sich mithilfe von Kaplan-Meier Kurven darstellen lässt. Diese Kurven erlauben eine Abschätzung der Wahrscheinlichkeit, dass sich bei einem Probanden, innerhalb eines definierten Intervalls, kein Ereignis manifestiert. (Regnault, et al., 2014) Zensiert werden alle nierentransplantierten Probanden, sowie Probanden, welche aus einem anderem Grund LTF sind, und alle am Ende des Untersuchungszeitraums noch lebenden Patienten. Zensierungen werden anhand von vertikalen Strichen dargestellt.

Die Cox-Regressions-Analyse zum Vergleich der kardiovaskulären mit der Gesamtmortalität adjustiert im Finalmodell 3 nach:

- 24h-PWV
- MAD
- aCCI und
- transformiertes Alter.

Die Sensitivitätsanalyse für die Gesamtmortalität ergab Cox-Regressionsmodelle mit Adjustierung im Finalmodell f nach:

- 24h-PWV
- MAD
- transformiertem Alter
- Komorbiditäten (aCCI)
- dem Albumin
- der Antikoagulation, sowie
- dem transformierten Dialysevintage.

Das Alter wurde als dichotome Variabel aufgenommen ( $\geq 65$  Jahre = 1 ;  $< 65$  Jahre = 2).

Der Aufteilungsfaktor des Alters nach über/unter 65 ließ sich aus der ROC-Kurve (ROC = Receiver Operating Characteristic) ermitteln.

Das Dialysevintage wurde logtransformiert. Alle Werte der PWV beziehen sich auf die 24-Stundenmessungen zum Beginn der Studie. Alle Messungen mit weniger als 10 Stunden Messzeit oder mit weniger als 20 Einzelmessungen, wurden von den statistischen Auswertungen ausgeschlossen.

Als signifikant wurden Ergebnisse angesehen, welche einen zweiseitigen p-Wert  $< 0,05$  aufwiesen.



**3 Ergebnisse****3.1. Demografik der Studienpopulation**

| <b>Demografik der Studienpopulation</b>        |                           |                       |                        |                    |
|--|---------------------------|-----------------------|------------------------|--------------------|
|  |                           | <b>PWV</b>            |                        | <b>p-Wert</b>      |
|  | Gesamtpopulation<br>n=184 | ≥9,5 m/s<br>n = 90    | <9,5 m/s<br>n = 94     |                    |
| <b>Klinische Daten</b>                         |                           |                       |                        |                    |
|  | 78 (42,4)                 | 59 (65,6)             | 19 (19,4)              |                    |
| Status zum Zeitpunkt<br>des 6-Jahres-Follow-up | 72 (39,3)                 | 28 (31,1)             | 44 (47,3)              | <b>&lt;0,001*</b>  |
|  | 34 (18,6)                 | 3 (3,3)               | 31 (33,3)              |                    |
| Alter  | 66,9 [53,1 - 76,2]        | 76,4 [72,3 - 80,3]    | 53,4 [45,4 - 61,9]     | <b>&lt;0,001**</b> |
| Geschlecht (männlich)                          | 118 (64,1)                | 58 (64,4)             | 60 (63,8)              | 0,931*             |
| BMI  | 25,2 [22,5 - 28,6]        | 25,5 [22,9 - 28,7]    | 24,7 [22,4 - 28,6]     | 0,184**            |
| Dialysevintage                                 | 47,03 [24,07 - 86,24]     | 43,71 [24,30 - 78,58] | 53,29 [22,85 - 107,61] | <b>0,013**</b>     |
| <b>Komorbiditäten</b>                          |                           |                       |                        |                    |
| Diabetes mellitus                              | 65 (35,3)                 | 40 (44,4)             | 25 (26,6)              | <b>0,012*</b>      |
| Hypercholesterinämie                           | 113 (61,7)                | 64 (71,1)             | 49 (52,7)              | <b>0,008*</b>      |
| art. Hypertonie                                | 175 (95,1)                | 89 (98,9)             | 86 (91,5)              | <b>0,020*</b>      |
| Nikotinabusus                                  | 44 (23,9)                 | 17 (18,9)             | 27 (28,7)              | 0,119*             |
| aCCI   | 3 [1 - 6]                 | 4 [2 - 6]             | 2 [0 - 4]              | <b>&lt;0,001*</b>  |
| Atherosklerose                                 | 51 (27,7)                 | 33 (36,7)             | 18 (19,1)              | <b>0,008*</b>      |
| Herzinsuffizienz                               | 31 (16,8)                 | 15 (16,7)             | 16 (17,0)              | 0,949*             |
| Vorhofflimmern                                 | 22 (12,0)                 | 17 (18,9)             | 5 (5,3)                | <b>0,005*</b>      |

Zur Spalte des Status zum 6-Jahres-Follow-up: Die erste Zeile steht für die im Verlauf der Studie verstorbenen Patienten, die zweite Zeile steht für die bis zum Abschluss der Studie lebenden und weiterhin dialysierenden Patienten und die dritte Zeile steht für die im Verlauf der Studie nierentransplantierten oder LTF-Patienten.

|   | PWV                         |                             |                             | p-Wert                  |
|---|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------|
|   | Gesamtpopulation<br>n=184   | ≥9,5 m/s<br>n = 90          | <9,5 m/s<br>n = 94          |                         |
| Laborparameter                                |                             |                             |                             |                         |
| Kreatinin - mg/dL                             | 8,58 (± 2,95)               | 7,36 (± 2,40)               | 9,76 (± 2,96)               | <b>&lt;0,001</b><br>*** |
| Harnstoff - mg/dL                             | 138,26 (± 35,90)            | 129,17 (± 34,44)            | 146,95 (± 35,38)            | <b>&lt;0,001</b><br>*** |
| CRP - mg/L (n <sub>1</sub> )                  | 3,0 [3,0-8,0]               | 5,0 [3,0 - 9,0]             | 3,0 [3,0 - 5,0]             | <b>0,049**</b>          |
| hsCRP - mg/dL (n <sub>2</sub> )               | 0,36 [0,17 - 0,92]          | 0,41 [0,21 - 0,93]          | 0,27 [0,14 - 0,86]          | 0,060**                 |
| Transferrinsättigung<br>- % (n <sub>3</sub> ) | 25,90 [20,00 - 32,00]       | 26,00 [21,00 - 36,00]       | 25,30 [19,80 - 32,00]       | 0,098**                 |
| Ferritin<br>- ng/mL (n <sub>4</sub> )         | 736,37 (± 430,52)           | 844,58 (± 474 ,82)          | 625,68 (± 349,20)           | <b>0,003***</b>         |
| Natrium - mmol/L                              | 139 [136 - 140]             | 139 [137 - 141]             | 139 [136 - 140]             | 0,659**                 |
| Kalium - mmol/L                               | 5,22 (± 0,88)               | 4,97 (± 0,89)               | 5,46 (± 0,80)               | <b>&lt;0,001</b><br>*** |
| Calcium - mg/dL                               | 2,28 [2,13 - 2,38]          | 2,28 [2,14 - 2,38]          | 2,27 [2,13 - 2,37]          | 0,092**                 |
| Phosphat - mg/dL                              | 1,74 (± 0,50)               | 1,69 (± 0,44)               | 1,78 (± 0,54)               | 0,307 ***               |
| Calcium-Phosphat<br>-Produkt                  | 3,91 (± 1,13)               | 3,81 (± 0,96)               | 4,00 (± 1,27)               | 0,537***                |
| Albumin - g/dL                                | 3,99 (± 0,38)               | 3,90 (± 0,38)               | 4,08 (± 0,37)               | <b>&lt;0,001**</b><br>* |
| Hämoglobin - g/dL                             | 11,9 (± 1,2)                | 11,9 (± 1,1)                | 11,9 (± 1,2)                | 0,927***                |
| Leukozyten - g/L                              | 6,88 (± 1,98)               | 6,82 (± 1,90)               | 6,94 (± 2,05)               | 0,352***                |
| Thrombozyten - g/L                            | 200 [168 - 257]             | 193 [164 - 242]             | 207 [173 - 266]             | <b>0,011**</b>          |
| Cholesterol -<br>mg/dL(n <sub>5</sub> )       | 184 (± 45)                  | 188 (± 49)                  | 180 (± 41)                  | 0,617***                |
| PTHi - pg/mL (n <sub>6</sub> )                | 258,15 [141,40 -<br>396,20] | 236,30 [144,10 -<br>365,00] | 267,30 [141,20 -<br>437,30] | 0,736**                 |
| Kt/V  | 1,36 [1,16 - 1,62]          | 1,30 [1,07 - 1,51]          | 1,47 [1,22 - 1,76]          | <b>&lt;0,001**</b>      |

|                             | PWV                       |                          |                          | p-Wert                 |
|-----------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|
|                             | Gesamtpopulation<br>n=184 | ≥9,5 m/s<br>n = 90       | <9,5 m/s<br>n = 94       |                        |
| <b>Medikation</b>           |                           |                          |                          |                        |
| Blutdruck-<br>medikation    | 166 (90,2)                | 87 (96,7)                | 79 (84,0)                | <b>0,004*</b>          |
| ACE-Hemmer                  | 74 (40,2)                 | 35 (38,9)                | 39 (41,5)                | 0,720*                 |
| AT1RB                       | 28 (15,2)                 | 16 (17,8)                | 12 (12,8)                | 0,345*                 |
| CCB                         | 60 (32,6)                 | 31 (34,4)                | 29 (30,9)                | 0,604*                 |
| Vasodilatator               | 19 (10,3)                 | 11 (12,2)                | 8 (8,5)                  | 0,409*                 |
| β-Blocker                   | 119 (64,7)                | 63 (70,0)                | 56 (59,6)                | 0,140*                 |
| Diuretika                   | 114 (62,0)                | 69 (76,7)                | 45 (47,9)                | <b>&lt;0,001*</b>      |
| andere                      | 21 (11,4)                 | 11 (12,2)                | 10 (10,6)                | 0,736*                 |
| Statineinnahme              | 67 (36,4)                 | 40 (44,4)                | 27 (28,7)                | <b>0,027*</b>          |
| Antikoagulation             | 17 (9,2)                  | 16 (17,8)                | 1 (1,1)                  | <b>&lt;0,001*</b>      |
| <b>Hämodynamische Daten</b> |                           |                          |                          |                        |
| 24h-PWV                     | 9,48 [7,38 - 11,01]       | 11,04 [10,53 - 11,77]    | 7,41 [6,63 - 8,50]       | <b>&lt;0,001*</b>      |
| 24hr-SBD                    | 121,93 [113,47 - 130,36]  | 122,70 [114,91 - 134,42] | 120,30 [109,77 - 127,76] | <b>0,003**</b>         |
| 24hr-MAD                    | 95,62 [88,42 - 105,12]    | 93,26 [89,65 - 102,36]   | 97,60 [87,61 - 106,16]   | 0,918**                |
| 24hr-DBD                    | 74,21 (± 10,83)           | 71,05 (± 10,18)          | 77,22 (± 10,62)          | <b>0,001**</b><br>*    |
| 24hr-HF                     | 70,96 [64,75 - 79,61]     | 69,53 [64,04 - 76,40]    | 72,86 [66,00 - 80,87]    | <b>&lt;0,001*</b><br>* |

Tabelle 5 – Demografik der Studienpopulation

## Ergebnisse

### Abkürzungen:

PWV = Pulswellengeschwindigkeit; BMI = Body-Mass-Index; art. Hypertonie = arterielle Hypertonie; aCCI = adaptierter Charlson Komorbiditäten Index; hs-CRP = high-sensitivity C-reactive protein; CRP = C-reactive protein; PTHi = Parathormon intakt; ACE-Hemmer = Angiotensin Converting Enzyme Hemmer; AT1RB = Angiotensin1-Rezeptorblocker; CCB = Calciumkanalblocker; andere = andere Blutdruckmedikation wie oben aufgeführte; Antikoagulation = Vitamin K Antagonisten & neue orale Antikoagulantien (NOAKs); SBD = systolischer Blutdruck; MAD = mittlerer arterieller Druck; DBD = diastolischer Blutdruck; HF = Herzfrequenz; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Kontinuierliche normalverteilte Daten wurden mittels Mittelwertes (MW) und Standardabweichung (SD), kontinuierliche nicht-normalverteilte Daten mittels Median, dem 25.- und dem 75.-Perzentil beschrieben. Die kategorialen Daten wurden als Gesamtanzahl (n) und Prozentanteil aufgelistet. Alle p-Werte < 0,05 wurden fett gedruckt

\* = statistische Testung nach Mann-Whitney U für unverbundene Stichproben

\*\* = Korrelationsanalyse nach Spearman bei nicht-normalverteilten Datensätzen

\*\*\* = Korrelationsanalyse nach Pearson bei normalverteilten Datensätzen.

Einige der Datensätze waren unvollständig, diese wurden in Tabelle 5 mit (n<sub>1</sub>) bis (n<sub>6</sub>) gekennzeichnet. N<sub>1</sub> entsprach einer Population bestehend aus 183 Patienten, wobei 90 dem Subkollektiv mit einer PWV  $\geq 9,5$  m/s zugehörten. N<sub>2</sub> entsprach einer Population bestehend aus 172 Patienten, davon zeigten 85 Patienten eine PWV  $\geq 9,5$  m/s. N<sub>3</sub> entsprach einer Population bestehend aus 181 Patienten, wovon 90 eine PWV  $\geq 9,5$  m/s aufwiesen. N<sub>4</sub> entsprach einer Population bestehend aus 176 Patienten, wovon 89 eine PWV  $\geq 9,5$  m/s aufwiesen. N<sub>5</sub> entsprach einer Population aus 156 Patienten, mit 80 Patienten in der Subgruppe PWV  $\geq 9,5$  m/s. N<sub>6</sub> entsprach einer Population bestehend aus 182 Patienten, davon wiesen 89 eine PWV  $\geq 9,5$  m/s auf.

### **Patientencharakteristika und Komorbiditäten**

In Tabelle 5 sind die demographischen Charakteristika der Studienpopulation aufgelistet, aufgeteilt in verschiedene Kategorien:

klinische Daten, Komorbiditäten, Laborparameter, Medikation und hämodynamische Parameter. Alle Daten beziehen sich auf den Zeitpunkt des Studienbeginns.

Die endgültige Kohorte bestand aus 184 Patienten, davon waren 64,1% Männer. Das mediane Alter lag bei 66,9 [53,1 - 76,2] Jahren, das mediane Dialysevintage lag bei 47,03 [24,07 - 86,24] Monaten und der mediane aCCI bei 3 [1 - 6].

### **Endpunkt-Analyse**

Die mediane Zeit bis zur Nachuntersuchung betrug 57 [30 -72] Monate. Die erlaubte Varianz bis zur 6-Jahres-Nachuntersuchung, der noch lebenden Patienten, betrug  $72 \pm 3$  Monate.

Bis zur letzten Nachuntersuchung im April 2018, waren n = 78 Patienten (42,4%) verstorben. Davon waren n = 32 (41,0%) aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, n = 17 (21,8%) aufgrund einer Infektion und die restlichen n = 29 Patienten (37,2%) aufgrund anderer Ursachen verstorben.

Die kardiovaskulären Todesfälle (n = 32) ließen sich in folgende Subkategorien unterteilen: plötzlicher Herztod (n = 8), tödlicher Herzinfarkt mit ST-Hebung (STEMI) (n = 5), Tod durch Herzinsuffizienz (n = 4), Tod nach kardiovaskulären Eingriffen (n = 2), tödlicher ischämischer Schlaganfall (n = 4), Tod nach Lungenembolie (n = 1), sowie andere kardiovaskuläre Todesursachen (n = 8).

Die nicht-kardiovaskulären Todesfälle (n = 46) umfassten fulminante infektiöse Ereignisse (n = 17), palliativer Abbruch der Dialysebehandlung (n = 7), Malignome (n = 5), perioperative Todesfälle (n = 1), sonstige Todesursache (n = 4). Wenn sich die genaue Todesursache nicht aus Arztbriefen oder persönlichen Gesprächen eruieren lies, wurde diese als unbekannte Todesursache (n = 12) gewertet.

Zu Beginn der Studie hatten von denen im Verlauf verstorbenen Patienten 65,6% eine PWV von  $\geq 9,5$  m/s.

Insgesamt wurden n = 34 Patienten (18,5%) zensiert, davon n = 27 (79,4 %) infolge einer NTX, hier erfolgte die Zensur am Transplantationstag, und n = 7 (20,6 %) aufgrund von Zentrumswechseln, hier erfolgte die Zensur nach dem letzten Dialysetag im alten Zentrum.

Ein Zentrumswechsel in ein anderes, an der ISAR-Studie teilnehmendes Zentrum wurde nicht als LTF gewertet. Diese Patienten wurden im neuen Zentrum weiter nachuntersucht.

## Ergebnisse

Von den LTF-Patienten, welche auch die Nierentransplantierten umgreifen, hatten bei Studienbeginn nur 3,3 % eine PWV von  $\geq 9,5$  m/s.

Zum Nachuntersuchungszeitpunkt lebten noch  $n = 72$  Patienten, welche auch weiterhin dialysepflichtig waren. Von diesen hatten nur 31,1% bei Studienbeginn eine PWV von  $\geq 9,5$  m/s.

Der p-Wert von unter 0,001 weist auf einen statistisch relevanten Unterschied zwischen den drei verschiedenen Stati bezüglich der PWV hin.

Die Studienpopulation zeigte ein medianes Alter von 66,9 Jahren, wobei der Anteil mit einer PWV von  $\geq 9,5$  m/s ein medianes Alter von 76,4 Jahren aufwies. Der p-Wert von unter 0,001 weist auf einen statistisch relevanten Unterschied zwischen den zwei Altersgruppen hin.

Die Studienteilnehmer waren mehrheitlich männlich (64,1%), mit einer ungefähr gleichen Aufteilung auf die beiden PWV-Subgruppen.

Das Dialysevintage beträgt 47,03 Monate in der Gesamtpopulation und 43,71 Monate in dem Kollektivanteil mit einer PWV von  $\geq 9,5$  m/s. Der Unterschied zwischen den beiden Subgruppen ist mit einem zweiseitigen p-Wert von 0,013 signifikant.

Bei Studieneinschluss wurde zudem das Vorliegen von Komorbiditäten oder Risikofaktoren analysiert. Es wurden 25 verschiedene Komorbiditäten in dieser Arbeit berücksichtigt. So hatten 35,3 % einen Diabetes mellitus, 61,7 % eine Hypercholesterinämie, 95,1 % einen arteriellen Hypertonus, 23,9 % zeigten einen Nikotinabusus, 27,7 % eine Atherosklerose, eine Herzinsuffizienz war bei 16,8 % der Teilnehmer zu verzeichnen und bei 12 % fand sich ein Vorhofflimmern. Als Vorhofflimmern wurden sowohl intermittierendes Vorhofflimmern als auch persistierendes Vorhofflimmern gewertet.

Die Unterschiede zwischen den Subgruppen, aufgeteilt nach dem PWV-Wert, waren außer bzgl. Nikotinabusus und Herzinsuffizienz, signifikant mit jeweiligen zweiseitigen p-Werten von unter 0,05.

Als nächster Punkt wurden wichtige Laborparameter in der Tabelle 5 aufgeführt. Bei Dialysepatienten sind vor allem die Parameter Kreatinin und Harnstoff wichtig, aber auch andere haben hinsichtlich des inflammatorischen Hintergrundes ihre Wichtigkeit.

Es werden einige wichtige Parameter hier einzeln aufgeführt.

Das Kreatinin lag im Schnitt bei der Gesamtstudienpopulation 8,58 mg/dL und der Unterschied zwischen den beiden PWV-Gruppen war bezüglich des Kreatinins signifikant. Die Subgruppe

mit den höheren PWV-Werten zeigte durchschnittlich einen Kreatininwert von 7,36 mg/dL und die mit den PWV-Werten unter 9,5 m/s einen Kreatininwert von 9,76 mg/dL.

Der Harnstoff lag im Schnitt bei der Gesamtstudienpopulation 138,26 mg/dL und der Unterschied zwischen den beiden PWV-Gruppen war bezüglich des Harnstoffes signifikant. Die Subgruppe mit den höheren PWV-Werten zeigte durchschnittlich einen Harnstoff von 129,17 mg/dL und die mit den PWV-Werten unter 9,5 m/s einen Harnstoff von 146,95 mg/dL. Als entzündlicher Parameter wird exemplarisch das CRP gezeigt. In der Gesamtstudienpopulation lag dieser im Schnitt bei 3,0 mg/L. In der Gruppe mit einer PWV  $\geq$  9,5 m/s war letzterer 5,0 mg/L und 3,0 mg/L in der Gruppe mit einer PWV  $<$  9,5 m/s. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen kann bei einem zweiseitigen p-Wert von 0,049 als signifikant betrachtet werden.

Das Ferritin lag in der Gesamtpopulation bei 736,37 ng/mL. In der Gruppe mit einer PWV  $\geq$  9,5 m/s war er im Schnitt bei 844,58 ng/mL und in der Gruppe mit einer PWV  $<$  9,5 m/s lag der Mittelwert bei 625,68 und war somit deutlich niedriger als in der ersten Subgruppe. Der zweiseitige p-Wert war 0,003 und somit ist der Unterschied zwischen den zwei Subgruppen als signifikant zu werten.

Als letzten Laborparameter wird der Kt/V-Wert aufgeführt. Dieser Parameter kommt durch Zusammenführung der Laborparameter Harnstoffkonzentration vor der Dialyse, Harnstoffkonzentration nach der Dialyse mit der effektiven Dialysezeit und dem gereinigten Blutvolumen zustande (Aatif et al., 2014). Auch hier war der Unterschied zwischen den zwei PWV-Gruppen mit einem zweiseitigen p-Wert von unter 0,001 signifikant.

In der Gesamtpopulation war die mediane Kt/V 1,36. In der Gruppe mit einer PWV  $\geq$  9,5 m/s war der Median der PWV 1,30 und in der Gruppe mit einer PWV  $<$  9,5 m/s bei 1,47. Somit war die Harnstoff-Clearance im Schnitt höher in der Subgruppe mit niedrigeren PWV-Werten.

Als nächsten Punkt in der Tabelle 5 wurden die eingenommenen Medikamente aufgelistet. Es wurden nicht alle Medikamente berücksichtigt, sondern nur solche, welche laut Literatur einen Einfluss auf die Mortalität haben. Dies beinhaltet die Blutdruckmedikation, die Statineinnahme und eine mögliche Antikoagulation.

Eine antihypertensive Therapie, entweder als Mono- oder als Kombinationstherapie, hatten 90,2 % aller Studienpatienten. Es wurde nicht gesondert danach aufgeteilt wie viele verschiedene Antihypertonika ein jeder Studienteilnehmer einnahm, sondern lediglich danach ob irgendeine Form der antihypertensiven Therapie vorlag.

In der Gruppe mit einer PWV  $\geq$  9,5 m/s erhielten sogar 96,7 % der Studienteilnehmer eine blutdrucksenkende Therapie. Das am häufigsten eingenommene Antihypertensivum war der  $\beta$ -

Blocker (64,7% in der Gesamtstudienpopulation), gefolgt von den Diuretika (62,0 %). Eine Signifikanz ließ sich ausschließlich für die Einnahme irgendeines Antihypertensivums nachweisen, jedoch nicht auf die einzelnen Medikamente bezogen.

Die Einnahme eines Statins fand sich bei 36,4 % der Studienpopulation, wobei mehr Patienten in der Gruppe mit einer PWV  $\geq 9,5$  m/s Statine einnahmen (44,4%) im Vergleich zu der Gruppe mit einer PWV  $< 9,5$  m/s (28,7%). Der zweiseitige p-Wert war 0,027 und somit ist der Unterschied zwischen den zwei Subgruppen signifikant.

Eine Antikoagulation fand sich bei 17,8 % der Patienten mit einer PWV  $\geq 9,5$  m/s und bei 1,1 % der Patienten mit einer PWV von unter 9,5 m/s. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist ebenfalls signifikant (zweiseitiger p-Wert von unter 0,001).

Als letzten Punkt werden in der Tabelle 5 die hämodynamischen Daten der Patienten bei Studienbeginn aufgeführt.

Die mediane 24-Stunden-PWV der Gesamtstudienpopulation war bei 9,48 m/s. In der Gruppe mit einer PWV  $\geq 9,5$  m/s lag diese bei 11,04 m/s und in der Gruppe mit einer PWV  $< 9,5$  m/s bei 7,41 m/s. Der Unterschied zwischen den zwei Gruppen ist mit einem zweiseitigen PWV-Wert von unter 0,001 signifikant.

Der mediane 24-Stunden-MAD der Studienpopulation war bei 95,62. Der Unterschied zwischen den zwei PWV-Gruppen war, anders als bei den Werten des systolischen und des diastolischen Blutdruckes, nicht signifikant.

Die mediane 24-Stunden-Herzfrequenz der Gesamtpopulation lag aufgerundet bei 71 Schlägen in der Minute. In der Gruppe mit einer PWV  $\geq 9,5$  m/s lag diese aufgerundet bei 70 Schlägen pro Minute und in der Gruppe mit einer PWV  $< 9,5$  m/s bei 73 Schlägen pro Minute.

Der Unterschied zwischen den zwei Gruppen war mit einem zweiseitigen p-Wert von unter 0,001 signifikant.



### Ätiologie der Dialysepflicht

Alle eingeschlossenen und untersuchten Patienten waren chronisch dialysepflichtig, zeigten jedoch unterschiedliche zur Dialysepflicht führende Grunderkrankungen. Diese sind in Abbildung 4 gezeigt.

#### Zur Dialysepflicht führende Grunderkrankung

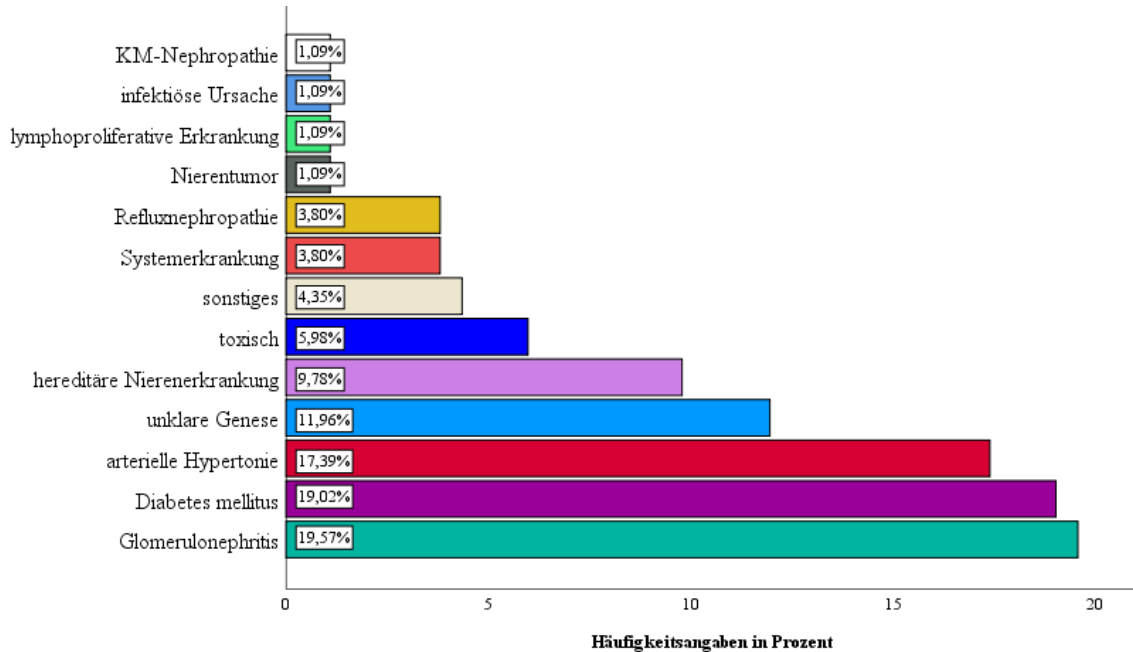


Abbildung 4 – Ätiologie der Dialysepflicht (Gesamtkohorte)

Die Grunderkrankungen der Studienpopulation wurden in 13 verschiedene Subkategorien unterteilt.

In diesem Kollektiv waren die drei häufigsten Grunderkrankungen, die Glomerulonephritis in 19,57 % (n = 36) der Fälle, der Diabetes mellitus in 19,02 % (n = 35) der Fälle und die arterielle Hypertonie in 17,39 % (n = 32) der Fälle.

### 3.2 Überlebensschätzer

#### 3.2.1 Kaplan-Meier Kurven

Die mediane 24h-PWV des Kollektivs ist 9,5 [7,4; 11,0] m/s und wurde somit als Cut-off Wert für die Aufteilung der Gesamtkohorte in 2 gleichmäßige Gruppen genutzt.

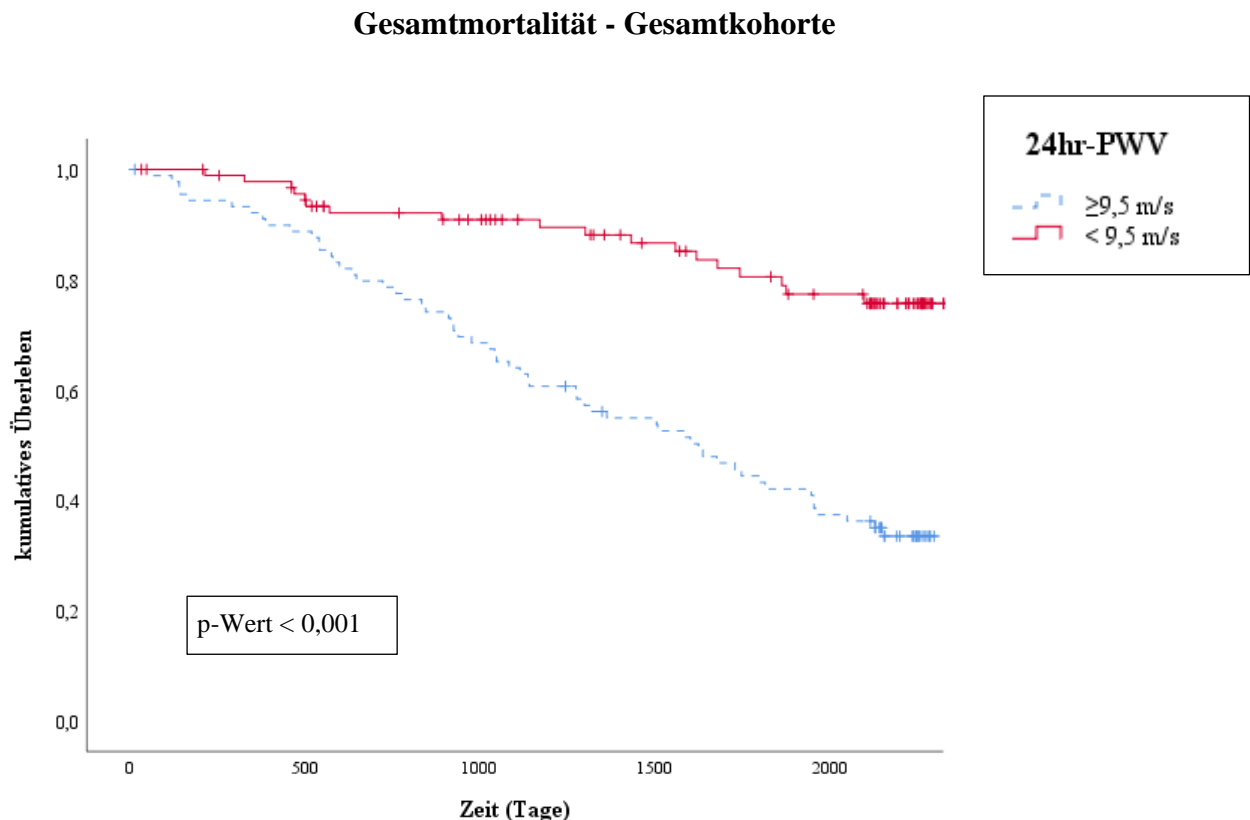


Abbildung 5 – Kaplan-Meier Schätzer, Gesamtmortalität

Die rote Kurve beschreibt den Kollektivanteil mit einer PWV unter 9,5 m/s und die blaue Kurve den Anteil mit einer PWV  $\geq 9,5$  m/s. Zensuren wurden durch vertikale Striche gekennzeichnet.

In Abbildung 5 sind die Kaplan-Meier-Kurven der Gesamtkohorte bezüglich der Gesamtmortalität zu sehen. Beide Kurven zeigen einen Abwärtstrend mit einer stärkeren negativen Steigung in dem Kollektivanteil mit der PWV  $\geq 9,5$  m/s zu Beginn des Beobachtungszeitraumes. Der Zeitpunkt des medianen Überlebens wird nur durch die blaue Kurve überschritten und entspricht dem Zeitpunkt  $t = 1624$  [1238,6 – 2009,4] Tage. Am Ende des Untersuchungszeitraumes, lebten somit noch mehr als 50% der Patienten mit einer PWV  $\geq 9,5$  m/s bei Studienbeginn.

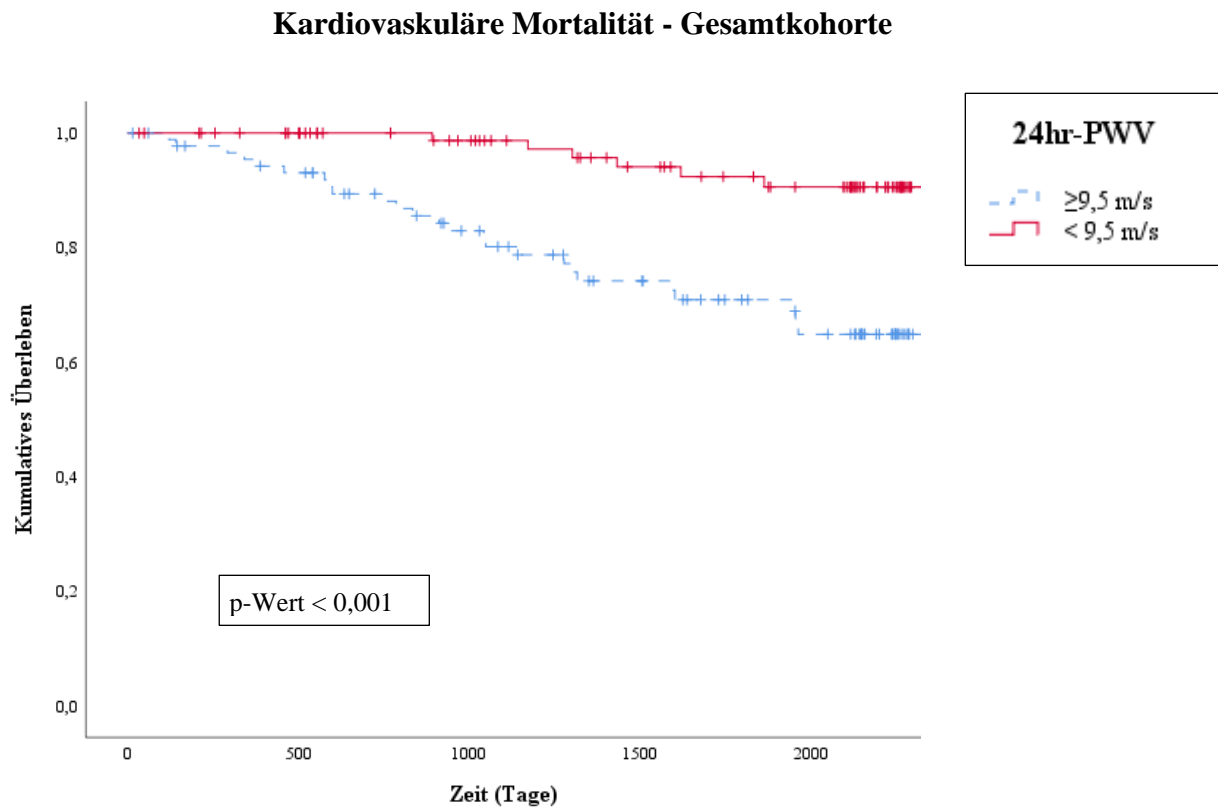


Abbildung 6 – Kaplan-Meier Schätzer, kardiovaskuläre Mortalität

Die Farbkodierung entspricht der in Abbildung 5

In Abbildung 6 werden die Kaplan-Meier Kurven des Gesamtkollektivs bezüglich der kardiovaskulären Mortalität gezeigt. Während des Nachuntersuchungszeitraumes verstarben  $n = 32$  Patienten aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, davon zeigten  $n = 26$  (81,25%) eine PWV  $\geq 9,5$  m/s. Somit ist in 41,03% der Gesamttodesfälle ein kardiovaskuläres Ereignis todesursächlich gewesen.

Die Kaplan-Meier Kurven der beiden Kollektivanteile weisen eine negative Steigung auf. Diese ist bei dem Kollektivanteil mit einer PWV  $\geq 9,5$  m/s stärker ausgeprägt. Keine der beiden Kurven überschreitet den Zeitpunkt des medianen Überlebens. Am Ende des Untersuchungszeitraumes von 6 Jahren waren folglich in keinem der Kollektivanteile 50% der Patienten an kardiovaskulären Ursachen verstorben.

### 3.2.2 Cox-Regressionsanalysen

#### **Gesamtmortalität**

In einem ersten Schritt wurden univariate Cox-Regressionsanalysen für die Gesamtmortalität, sowie für die kardiovaskuläre Mortalität der Gesamtkohorte angestellt.

(Tabelle 6 und Tabelle 7).

| Gesamtmortalität - univariate Modelle |           |                 |                   |
|---------------------------------------|-----------|-----------------|-------------------|
|                                       | <b>HR</b> | <b>95% KI</b>   | <b>p-Wert</b>     |
| <b>24h-PWV</b>                        | 1,44      | [1,281 - 1,618] | <b>&lt; 0,001</b> |
| <b>MAD</b>                            | 0,981     | [0,962 - 1,000] | 0,053             |
| <b>Alter*</b>                         | 0,184     | [0,099 - 0,340] | <b>&lt; 0,001</b> |
| <b>aCCI</b>                           | 1,319     | [1,236 - 1,409] | <b>&lt; 0,001</b> |
| <b>Albumin</b>                        | 0,275     | [0,155 - 0,489] | <b>&lt; 0,001</b> |
| <b>Antikoagulation</b>                | 0,259     | [0,142 - 0,474] | <b>&lt; 0,001</b> |
| <b>Dialysevintage**</b>               | 0,815     | [0,665 - 0,999] | <b>0,049</b>      |

Tabelle 6 - Cox Regressionsanalyse univariat, Gesamtmortalität

Abkürzungen: HR = hazard ratio (Gefährdungsverhältnis), KI = Konfidenzintervall, 24h-PWV = 24-Stundenmessung der Pulswellengeschwindigkeit, MAD = mittlerer arterieller Blutdruck, Alter\* = Alter dichotom ( $\geq$  oder  $<$  65), aCCI = adaptierter Charlson Komorbiditäten Index (Charlson et al., 1987; Liu et al., 2010), Antikoagulation = Vitamin K Antagonisten & neue orale Antikoagulantien (NOAKs), \*\*Dialysevintage wurde logtransformiert

## Ergebnisse

In diesem ersten Schritt wurde für die verschiedenen Parameter jeweils einzeln adjustiert. Später fließen diese in die aufbauenden Modelle der multivariaten Cox-Regressionsanalysen ein.

Angegeben wurde jeweils das HR (hazard ratio), das 95%-KI (95% Konfidenzintervall), sowie der zweiseitige p-Wert.

Das HR der 24h-PWV allein beträgt 1,44 mit einem 95%-KI von [1,281 - 1,618]. Der zweiseitige p-Wert für die 24h-PWV liegt unter 0,001.

Das HR des MAD allein beträgt 0,981 mit einem 95%-KI von [0,962 - 1,000]. Der zweiseitige p-Wert für den MAD beträgt 0,053.

Das HR des transformierten Alters allein beträgt 0,184 mit einem 95%-KI von [0,099 - 0,340]. Der zweiseitige p-Wert für das transformierte Alter liegt unter 0,001.

Das HR des aCCI allein beträgt 1,319 mit einem 95%-KI von [1,236 - 1,409]. Der zweiseitige p-Wert für den aCCI liegt unter 0,001.

Das HR des Albumins allein beträgt 0,275 mit einem 95%-KI von [0,155 - 0,489]. Der zweiseitige p-Wert für das Albumin im Serum liegt unter 0,001.

Das HR der Einnahme eines Antikoagulans allein beträgt 0,259 mit einem 95%-KI von [0,142 - 0,474]. Der zweiseitige p-Wert für die Antikoagulationstherapie liegt unter 0,001.

Das HR des transformierten Dialysevintages allein beträgt 0,815 mit einem 95%-KI von [0,665 - 0,999]. Der zweiseitige p-Wert für das transformierte Dialysevintage liegt bei 0,049.

**Kardiovaskuläre Mortalität**

| Kardiovaskuläre Mortalität - univariate Modelle |           |                 |                   |
|---|-----------|-----------------|-------------------|
|   | <b>HR</b> | <b>95% KI</b>   | <b>p-Wert</b>     |
| <b>24h-PWV</b>                                  | 1,441     | [1,200 - 1,730] | <b>&lt; 0,001</b> |
| <b>MAD</b>                                      | 0,991     | [0,962 - 1,021] | 0,538             |
| <b>Alter*</b>                                   | 0,146     | [0,051 - 0,416] | <b>&lt; 0,001</b> |
| <b>aCCI</b>                                     | 1,295     | [1,169 - 1,435] | <b>&lt; 0,001</b> |
| <b>Albumin</b>                                  | 0,605     | [0,243 - 1,506] | 0,280             |
| <b>Antikoagulation</b>                          | 0,371     | [0,129 - 1,066] | 0,066             |
| <b>Dialysevintage**</b>                         | 0,952     | [0,689 - 1,315] | 0,766             |

Tabelle 7 - Cox Regressionsanalyse univariat, kv Mortalität

Abkürzungen: HR = hazard ratio, KI = Konfidenzintervall, 24h-PWV = 24-Stundenmessung der Pulswellengeschwindigkeit, MAD = mittlerer arterieller Blutdruck, Alter\* = Alter dichotom ( $\geq$  oder  $<$  65), aCCI = adaptierter Charlson Komorbiditäten Index (Charlson et al., 1987; Liu et al., 2010)

## Ergebnisse

Die univariaten Cox-Regressionsanalysen bezüglich der kardiovaskulären Mortalität wurden für die 24h-PWV, den MAD, das transformierte Alter, den aCCI (Charlson et al., 1987; Liu et al., 2010), das Albumin, die Antikoagulation und das logtransformierte Dialysevintage durchgeführt.

Das HR der 24h-PWV allein beträgt 1,441 mit einem 95%-KI von [1,200 - 1,730]. Der zweiseitige p-Wert für die 24h-PWV liegt unter 0,001.

Das HR des MAD allein beträgt 0,991 mit einem 95%-KI von [0,962 - 1,021]. Der zweiseitige p-Wert für den MAD liegt bei 0,538.

Das HR des transformierten Alters allein beträgt 0,146 mit einem 95%-KI von [0,051 - 0,416]. Der zweiseitige p-Wert für das transformierte Alter liegt unter 0,001.

Das HR des aCCI allein beträgt 1,295 mit einem 95%-KI von [1,169 - 1,435]. Der zweiseitige p-Wert für den aCCI liegt unter 0,001.

Das HR des Albumins allein beträgt 0,605 mit einem 95%-KI von [0,243 - 1,506]. Der zweiseitige p-Wert für das Albumin im Serum liegt bei 0,280.

Das HR der Einnahme eines Antikoagulans allein beträgt 0,371 mit einem 95%-KI von [0,129 - 1,066]. Der zweiseitige p-Wert für die Antikoagulationstherapie liegt bei 0,066.

Das HR des transformierten Dialysevintages allein beträgt 0,952 mit einem 95%-KI von [0,689 - 1,315]. Der zweiseitige p-Wert für das transformierte Dialysevintage liegt bei 0,766.

### Vergleich der Hazard Ratio der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität

In einem zweiten Schritt wurde eine multivariate Cox-Regressionsanalyse, zum Vergleich des HR der Gesamtmortalität mit der der kardiovaskulären Mortalität, angestellt. (Tabelle 8)

|                     | Vergleich Gesamtmortalität |                 |                  | - | kardiovaskuläre Mortalität |                  |                  |
|---------------------|----------------------------|-----------------|------------------|---|----------------------------|------------------|------------------|
|                     | HR                         | 95% KI          | p-Wert           |   | HR                         | 95% KI           | p-Wert           |
| <b>unadjustiert</b> | 1,440                      | [1,281 - 1,618] | <b>&lt;0,001</b> |   | 1,441                      | [1,200 - 1,730]  | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Modell 1</b>     | 1,442                      | [1,282 - 1,621] | <b>&lt;0,001</b> |   | 1,442                      | [1,2000 - 1,732] | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Modell 2</b>     | 1,416                      | [1,246 - 1,608] | <b>&lt;0,001</b> |   | 1,397                      | [1,150 - 1,698]  | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Modell 3</b>     | 1,342                      | [1,102 - 1,634] | <b>0,003</b>     |   | 1,194                      | [0,878 - 1,623]  | 0,259            |

Tabelle 8 - Cox Regressionsanalyse multivariat – Vergleich Gesamtmortalität & Kv Mortalität

Modell 1: adjustiert für MAD ; Modell 2: Modell 1 + aCCI ; Modell 3 : Modell 2 + Alter \*

Abkürzungen: KV = kardiovaskulär, HR = hazard ratio, KI = Konfidenzintervall, MAD = mittlerer arterieller Blutdruck, aCCI = adaptierter Charlson Komorbiditäten Index (Charlson et al., 1987; Liu et al., 2010), Alter\* = Alter dichotom ( $\geq$  oder  $<$  65), das Dialysevintage\*\* wurde logtransformiert



In der Cox-Regressionsanalyse für die Gesamtmortalität, beträgt die unadjustierte HR der 24h-PWV bei 1,440 (95%-KI: [1,281 – 1,618], p-Wert < 0,001) und die der kardiovaskulären Mortalität bei 1,441 (95%-KI: [1,200 – 1,73], p-Wert < 0,001).

In Modell 1 entspricht das HR der Regressionsanalyse nach Adjustierung für den MAD, bezüglich der Gesamtmortalität, bei 1,442 (95%-KI : [1,282 - 1,621], p-Wert < 0,001). Das HR der multivariaten Cox-Regressionsanalyse der kardiovaskulären Mortalität entspricht in Modell 1 bei 1,442 (95%-KI: [1,2000 - 1,732], p-Wert < 0,001).

In Modell 2 entspricht das HR der Regressionsanalyse nach Adjustierung für den MAD und den aCCI (Charlson et al., 1987; Liu et al., 2010), bezüglich der Gesamtmortalität, bei 1,416 (95%-KI : [1,246 - 1,608], p-Wert < 0,001). Das HR der multivariaten Cox-Regressionsanalyse der kardiovaskulären Mortalität entspricht in Modell 2 bei 1,397 (95%-KI: [1,150 - 1,698], p-Wert < 0,001).

In Modell 3 entspricht das HR nach Adjustierung für den MAD, aCCI (Charlson et al., 1987; Liu et al., 2010) und das transformierte Alter, bezüglich der Gesamtmortalität, bei 1,342 (95%-KI : [1,102 – 1,634], p-Wert = 0,003). Das HR der multivariaten Cox-Regressionsanalyse der kardiovaskulären Mortalität entspricht in Modell 3 bei 1,194 (95%-KI: [0,878 – 1,623], p-Wert = 0,259).

**Sensitivitätsanalyse – Gesamtmortalität**

Weiterhin wurde eine umfassendere multivariate Cox-Regressionsanalyse bezüglich der Gesamtmortalität angestellt (Tabelle 9).

| Gesamtmortalität - multivariate Modelle |           |                 |                  |
|---|-----------|-----------------|------------------|
|   | <b>HR</b> | <b>95% KI</b>   | <b>p-Wert</b>    |
| <b>unadjustiert</b>                     | 1,440     | [1,281 - 1,618] | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Modell a</b>                         | 1,442     | [1,282 - 1,621] | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Modell b</b>                         | 1,416     | [1,246 - 1,608] | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Modell c</b>                         | 1,342     | [1,102 - 1,634] | <b>0,003</b>     |
| <b>Modell d</b>                         | 1,270     | [1,043 - 1,546] | <b>0,017</b>     |
| <b>Modell e</b>                         | 1,264     | [1,044 - 1,530] | <b>0,016</b>     |
| <b>Modell f</b>                         | 1,262     | [1,042 - 1,529] | <b>0,017</b>     |

Tabelle 9 – Cox Regressionsanalyse multivariat, Gesamtmortalität

Modell a: adjustiert für MAD ; Modell b: Modell a + aCCI ; Modell c : Modell b + Alter \*; Modell d: Modell c + Albumin im Serum; Modell e = Modell d + Antikoagulation; Modell f = Modell e + transformiertes Dialysevintage  
 Abkürzungen: HR = hazard ratio, KI = Konfidenzintervall, 24h-PWV = 24-Stundenmessung der Pulswellengeschwindigkeit, MAD = mittlerer arterieller Blutdruck, aCCI = adaptierter Charlson Komorbiditäten Index (Charlson et al., 1987; Liu et al., 2010), Alter\* = Alter dichotom ( $\geq$  oder  $<$  65), Antikoagulation = Vitamin K Antagonisten & neue orale Antikoagulantien (NOAKs), das Dialysevintage\*\* wurde logtransformiert

Die unadjustierte HR der 24h-PWV entspricht 1,440 (95%-KI: [1,281-1,618], p-Wert < 0,001).

In Modell a wird für den MAD adjustiert, das HR entspricht 1,442 (95%-KI: [1,282 - 1,621], p-Wert < 0,001).

In Modell b wird zusätzlich für den aCCI adjustiert, das HR entspricht 1,416 (95%-KI: [1,246 - 1,608], p-Wert < 0,001).

In Modell c wird zusätzlich für das transformierte Alter adjustiert, das HR entspricht 1,342 (95%-KI: [1,102 - 1,634], p-Wert = 0,003).

In Modell d wird zusätzlich für das Albumin im Serum adjustiert, das HR entspricht 1,270 (95%-KI: [1,043 - 1,546], p-Wert = 0,017).

In Modell e wird zusätzlich für die Einnahme einer Antikoagulation adjustiert, das HR entspricht 1,264 (95%-KI: [[1,044 - 1,530], p-Wert = 0,016).

In Modell f, dem finalen Modell, wird für den MAD, das transformierte Alter, den aCCI, Albumin im Serum, die Einnahme einer Antikoagulation und das logtransformierte Dialysevintage adjustiert, das HR entspricht 1,262 (95%-KI: [1,042 – 1,529], p-Wert = 0,017).

#### **4 Diskussion**

Diese Arbeit hatte zum Ziel den prädiktiven Wert der 24h-PWV-Messung bezüglich der kardiovaskulären und der Gesamtmortalität, zum Nacherhebungszeitpunkt nach 6 Jahren zu untersuchen. Das Kollektiv war terminal niereninsuffizient und chronisch dialysepflichtig.

Das Studienkollektiv war vergleichbar mit dem durchschnittlichen Dialysekollektiv hinsichtlich Alter, Grunderkrankung und Komorbiditäten. (Liyanage et al., 2015)

Das Studienkollektiv zeigte ein durchschnittliches Alter von 66,9 Jahren und bestand zu 64,1 % aus Männern.

Im Jahr 2015 lag, laut Bericht des United States Renal Data System's, die Prävalenz der terminalen Niereninsuffizienz bei 57,8% für Männer und bei 42,2% für Frauen (USRD, 2005; USRD, 2017). Die Geschlechterverteilung des Studienkollektivs weicht leicht von diesen Werten ab.

Das Hauptergebnis dieser Arbeit ist: Die 24h-PWV stellt einen unabhängigen Prädiktor für die Gesamt- und die kardiovaskuläre Mortalität bei Dialysepatienten dar.

### 4.1 Interpretation

#### 4.1.1 Überlebensschätzungen mittels Kaplan-Meier Kurven

Um einen eventuellen Zusammenhang zwischen der PWV und der Mortalität (Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität) darzustellen, wurden Überlebensschätzungen anhand von Kaplan-Meier Kurven durchgeführt.

Die Kurven betrachtend fiel auf, dass das Studienkollektiv anhand eines Cut-off-Wertes von 9,5 m/s in zwei Gruppen aufgeteilt wurde.

Im Jahr 2013 revidierten die ESH und die ESC den im Jahr 2007 als pathologisch gewerteten Cut-off-Wert von 12 m/s (Mansia et al., 2007) und nahmen den Wert von 10 m/s als pathologisch in die Guidelines auf. (Liakos et al., 2015)

Warum wurde dieser Wert (PWV = 10 m/s) nicht hergenommen?

Erklären ließ sich dies folgendermaßen: Der Cut-off Wert der PWV von 10 m/s gilt als pathologisch für die Durchschnittsbevölkerung. Der durchschnittliche Dialysepatient zeigt oft viele Komorbiditäten und ist somit nicht so gesund wie der Durchschnittsbürger.

In dem Gesamtstudienkollektiv wurde die Anzahl der Komorbiditäten mit dem aCCI erfasst und betrug im Median 3 [1-6]. In dem Kollektivanteil mit der höheren PWV (PWV  $\geq$  9,5 m/s) lag er bei 4 [2-6], in dem Kollektivanteil mit einer PWV unter 9,5 m/s nur bei 2 [0-4].

Zusätzlich wird die PWV bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz, aufgrund der verminderten Ejektionsfraktion, oft unterschätzt und täuscht somit einen gesünderen Gefäßstatus vor als er in Realität wahrscheinlich ist. (Wang, Cao, Cheng und Reichek, 2012; Regnault et al., 2014) Auch führt eine Gefäßverkalkung zu einer falsch niedrigen PWV (Verbeke et al., 2011; Georgianos et al., 2015 b).

In der Arbeit von Matschkal et al. (Matschkal et al., 2019) wurden Cut-off-Werte für die PWV bei Dialysepatienten festgelegt. Wenn die PWV diese Werte überschreitet, gilt dies als Risikofaktor. Für die Gesamtmortalität wurde ein Cut-off-Wert von 9,1 m/s, für die kardiovaskuläre Mortalität ein Wert von 9,3 m/s definiert. Zusätzlich wurde für eine Kohorte, in welcher Probanden mit Herzinsuffizienz oder Vorhofflimmern ausgeschlossen wurden, ein Cut-off-Wert von 9,5m/s festgelegt. Jedoch sollte die Risikostratifizierung auf der Grundlage von Cut-off Werten zurückhaltend gestaltet werden. (Matschkal et al., 2019)

Für die statistische Auswertung dieser Arbeit wurde der Median der Studienbevölkerung herangezogen. Für alle Kaplan-Meier Kurven galt PWV = 9,5 m/s als aufteilender Faktor.

Alle PWV-Werte beziehen sich auf die 24-Stundenmessungen, welche bei Studieneinschluss durchgeführt wurden.

### **Gesamtmortalität**

Der Kaplan-Meier Schätzer (Abbildung 5) wies auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer hohen PWV und der Gesamtmortalität des Studienkollektivs hin (zweiseitiger log-rank Test: p-Wert < 0,001).

Während des Nachuntersuchungszeitraumes waren n = 78 Patienten verstorben, davon n = 59 (65,6 %) in der Gruppe mit hohen PWV-Werten ( $PWV \geq 9,5$  m/s).

### **Kardiovaskuläre Mortalität**

Auch der Kaplan-Meier Schätzer bezüglich der kardiovaskulären Mortalität (Abbildung 6) wies auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer höheren PWV und der kardiovaskulären Mortalität hin (zweiseitiger Log-rank Test < 0,001).

Während der Nachuntersuchungszeit waren n = 32 Patienten an kardiovaskulären Ursachen verstorben, davon n = 26 (81,3 %) in der Gruppe mit hohen PWV-Werten ( $PWV \geq 9,5$  m/s).

Die kardiovaskulären Todesfälle stellten somit 41,03 % der Gesamttodesfälle dar. Dies entspricht den Literaturangaben, dass 40% der Todesfälle bei HD-Patienten kardiovaskulären Ursprungs sind (Pippias et al., 2015).

#### 4.1.2 Cox-Regressionsanalysen

In einem ersten Schritt wurden univariate Cox-Regressionsanalysen durchgeführt.

Die untersuchten Parameter fanden Einzug in die Analysen, da sich aus Literaturangaben und klinischen Erfahrungswerten ihre Wichtigkeit für den Dialysepatienten und sein Outcome ergaben.

So fanden sich u.a. folgende Parameter in den uni- und multivariaten Cox-Regressionsanalysen in der Arbeit von Sarafidis et al. (Sarafidis et al., 2017 a) wieder:

- Alter als dichotome Variabel (> oder < 75 Jahre)
- Geschlecht
- Body-Mass-Index
- Dialysevintage
- Komorbiditäten
- Hämoglobin
- Albumin im Serum
- Parathormon intakt (Serumwert)
- Werte der ambulanten PWV-Messungen (48h-PWV-Werte)
- der Blutdruck (u.a. der 48h-DBD)
- das Vorhandensein einer antihypertensiven Therapie.

In der Arbeit von Shoji et al. wurde zusätzlich auch der Effekt inflammatorischer Parameter, wie z.B. dem CRP, auf das Überleben von Dialysepatienten untersucht. (Shoji et al., 2001)

Die Relevanz einer oralen Antikoagulation wird durch eine Studie von Koos et al. (Koos et al., 2005) belegt.

Diese zeigte, dass Patienten unter oraler Antikoagulation ein erhöhtes Risiko für koronare und valvuläre Verkalkung aufwiesen (Koos et al., 2005).

Eine vermehrte Gefäßverkalkung verminderte wiederum die intrinsische Gefäßelastizität und führte zu erhöhter Gefäßsteifigkeit (Cecelja und Chowienczyk, 2012).

In dieser Arbeit entschieden wir uns dafür die Cox-Regressionsanalysen für folgende Parameter zu adjustieren:

- MAD
- aCCI
- transformiertes Alter

- Albumin im Serum (hier kurz als Albumin bezeichnet)
- Antikoagulation
- transformiertes Dialysevintage.

Als Blutdruck-Parameter wurde in dieser Arbeit der MAD und nicht der systolische oder der diastolische Blutdruck gewählt. Der mittlere arterielle Blutdruck spiegelt sowohl Veränderungen des systolischen als auch Änderungen des diastolischen Blutdrucks wider.

Patienten mit erhöhter arterieller Steifigkeit zeigen, aufgrund einer Verminderung der Windkesselfunktion der Aorta, eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks. Dies geht mit einer Erniedrigung des diastolischen Blutdrucks einher. (London et al., 1996)

Der aCCI (Charlson et al., 1987; Liu et al., 2010) erlaubt einen Gesamtüberblick der Komorbiditäten der Patienten und stellt das Gesamtrisikoprofil dar. Auch können die Komorbiditäten somit einheitlich erfasst werden, da es nicht möglich ist für zwanzig verschiedene Komorbiditäten zu adjustieren. Auch werden so mögliche Kodierungsfehler besser vermieden.

Inflammatorische Parameter wie das CRP oder das hsCRP, welche beide im Rahmen der ISAR-Studie erhoben wurden, fanden keinen Einschluss in die Regressionsanalysen.

Dies hing damit zusammen, dass der absolute Wert eines inflammatorischen Parameters von dem aktuellen Entzündungsstatus des jeweiligen Patienten abhängt. Da Laborparameter in der ISAR-Studie generell mittels Einmalerhebungen erfasst wurden, ließen sie somit nur einen eingeschränkten Rückschluss auf den Langzeitzustand des jeweiligen Patienten zu. Dies wäre jedoch eine wichtige Information, um eventuelle Erhöhungen auf chronische oder akute Geschehnisse zurückzuführen.

Zusätzlich wurde nicht erfasst, ob der Patient zu dem Zeitpunkt der Laborabnahme einen inflammatorischen Prozess z.B. eine Erkältung aufwies. Dies ließ sich retrospektiv, bei Auswertung der Daten, nicht mehr eruieren.

Zusätzlich zeigte auch eine probatorische Adjustierung für hsCRP keinen Effekt in diesem Studienkollektiv, was auf die bereits genannten Gründe zurückgeführt wurde.

In den univariaten Analysen ging es darum, sich einen ersten Einblick darüber zu verschaffen, wie relevant die ausgewählten Parameter für dieses Studienkollektiv waren. Dies bezog sich in einem ersten Schritt auf die Gesamt-, dann auf die kardiovaskuläre Mortalität.



### **Univariate Analysen - Gesamtmortalität**

In den univariaten Cox-Regressionsanalysen zeigten alle Parameter (24h-PWV, transformiertes Alter, aCCI, Albumin im Serum, Antikoagulation, transformiertes Dialysevintage) bis auf den MAD einen signifikanten Zusammenhang, bezüglich der Prädiktion, zwischen diesen und der Gesamtmortalität auf. (siehe Tabelle 6)

Der MAD deutet mit einem zweiseitigen p-Wert von 0,053 zwar auf einen Trend hin, war jedoch nicht signifikant.

### **Univariate Analysen – Kardiovaskuläre Mortalität**

In den univariaten Cox-Regressionsanalysen zeigten nur die 24h-PWV, das transformierte Alter und der aCCI einen signifikanten Zusammenhang, bezüglich der Prädiktion zwischen diesen und der kardiovaskulären Mortalität, auf.

Mit einem zweiseitigen p-Wert von 0,538 bezüglich des MAD, einem zweiseitigen p-Wert von 0,280 bezüglich des Albumins im Serum, einem zweiseitigen p-Wert von 0,066 bezüglich einer Antikoagulationstherapie und einem zweiseitigen p-Wert von 0,766 bezüglich des transformierten Dialysevintages, bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen den untersuchten Parametern und der kardiovaskulären Mortalität. (siehe Tabelle 7)

### **Multivariate Analyse – Vergleich zwischen der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität (Tabelle 8)**

Nach den univariaten Analysen, wurden im nächsten Schritt multivariate Analysen durchgeführt. Als erstes wurde hierfür ein Modell zum Vergleich der prädiktiven Kraft der 24h-PWV, bezogen auf die Gesamt- und auf die kardiovaskuläre Mortalität, angestellt. Dabei wurde ein aufbauendes Modell gewählt.

In Modell 1 (adjustiert für die 24h-PWV und den MAD) bis 3 (adjustiert für die 24h-PWV, den MAD, den aCCI und das transformierte Alter) wurden nach und nach jeweils ein zusätzlicher Parameter zur Adjustierung hinzugezogen. Insgesamt wurde bei der Analyse für 4 Faktoren (24h-PWV, MAD, aCCI und transformiertes Alter) adjustiert. Bei 32 kardiovaskulären Todesfällen wurde somit ungefähr pro 10 Todesfälle für einen Faktor adjustiert.

Um eine Überadjustierung zu vermeiden, wurde die Anzahl an Faktoren nach denen adjustiert wurde an der kleineren Anzahl an Todesfällen festgemacht.

Bei der Cox-Regressionsanalyse zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der unadjustierten 24h-PWV und der Gesamtmortalität (HR = 1,440; 95%-KI: [1,281-1,618]; p-Wert < 0,001) sowie zwischen der unadjustierten 24h-PWV und der kardiovaskulären

Mortalität (HR = 1,441; 95%-KI: [1,200 – 1,73]; p-Wert < 0,001).

Bis zu dem Modell 2, adjustiert für die 24h-PWV, den MAD und die Komorbiditäten (aCCI), blieb die 24h-PWV signifikant. Dies galt sowohl für die Gesamt- (HR = 1,416; 95%-KI: [1,246 – 1,608]; p-Wert < 0,001) als auch für die kardiovaskuläre Mortalität (HR = 1,342; 95%-KI: [1,102 – 1,634]; p-Wert = 0,003).

In Modell 3, adjustiert für die 24h-PWV, den MAD, den aCCI und das transformierte Alter, zeigte die 24h-PWV nur eine Signifikanz bezüglich der Gesamtmortalität, mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko für Patienten mit höheren PWV-Werten (HR = 1,342; 95%-KI [1,102 – 1,634], p-Wert = 0,003).

Das Modell 3 zeigte bezüglich der kardiovaskulären Mortalität keine unabhängige prädiktive Aussagekraft (p-Wert = 0,259).

Die graduelle Absenkung des HR im Verlauf des aufbauenden Modells erklärt sich dadurch, dass die Faktoren nach denen die Cox-Regressionsanalyse adjustiert wurde, zu einem gewissen Grad den untersuchten Faktor Gesamtmortalität, beziehungsweise kardiovaskuläre Mortalität erklären. Dies zeigt sich in einer zunächst nur zarten Erhöhung des HR's und dann einer HR-Absenkung.

Die 24h-PWV ist somit ein unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität. Dies ist unabhängig vom MAD, den Komorbiditäten und dem Alter des Patienten. Darüber hinaus ist die 24h-PWV unabhängig prädiktiv für die kardiovaskuläre Mortalität. Auch dies ist unabhängig von dem MAD und den Komorbiditäten.

### **Multivariate Analyse – Sensitivitätsanalyse bezüglich der Gesamtmortalität (Tabelle 9)**

Für die multivariate Cox-Regressionsanalyse bezüglich der Gesamtmortalität wurde zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse angefertigt.

Dies erfolgte aus dem Grund, dass insgesamt für mehr als vier Faktoren adjustiert werden kann, wenn die Gesamtmortalität allein betrachtet wird.

Die Modelle a bis f stellen auf sich aufbauende Modelle dar, bei denen von Schritt zu Schritt für einen zusätzlichen Faktor adjustiert wurde. Die Faktoren wurden dabei einzeln hinzugefügt, um den jeweiligen Einfluss des Faktors besser darzustellen.

Insgesamt wurde dabei für sieben Faktoren adjustiert (24h-PWV, MAD, transformiertes Alter, aCCI, Albumin im Serum, bestehende Antikoagulationstherapie, transformiertes Dialysevintage). Bei insgesamt 78 Todesfällen wurde somit ungefähr pro 10 Todesfälle für einen Faktor adjustiert.

In der Cox-Regressionsanalyse zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der

unadjustierten 24h-PWV und der Gesamtmortalität (HR = 1,440 ; 95%-KI: [1,281-1,618]; p-Wert < 0,001).)

Auch in dem finalen Modell f (adjustiert für den MAD, das transformierte Alter, die Komorbiditäten (aCCI), das Albumin, die Antikoagulation und das transformierte Dialysevintage), blieb die 24h-PWV signifikant für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Patienten mit höheren PWV-Werten (HR 1,262 - 95%KI: [1,042 - 1,529] p-Wert = 0,017).

Die graduelle Absenkung des HR erklärt sich darin, dass die Faktoren, nach denen die Cox-Regressionsanalyse adjustiert wurden, zu einem gewissen Grad den untersuchten Faktor Gesamtmortalität erklären.

Durch Adjustierung für diese Faktoren vermindert sich somit das allein der 24h-PWV zuschreibbare Risiko für die Gesamtmortalität und somit wird auch das HR kleiner. Die 24h-PWV bleibt im Falle der Gesamtmortalität jedoch bis zum Modell f signifikant.

Die 24h-PWV ist somit ein unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität – unabhängig vom MAD, den Komorbiditäten, vom Alter, vom Albumin im Serum, vom Vorhandensein einer therapeutischen Antikoagulation sowie von dem Dialysevintage.

#### 4.2 Stärken und Einschränkungen dieser Arbeit

Die PWV und ihre Beziehung zu der Mortalität bei Dialysepatienten ist kein neues Thema, sondern wurde bereits einige Mal untersucht (Blacher et al., 1999 a; Blacher et al., 2001; Shoji et al., 2001; Pannier et al., 2005; Fortier et al., 2015; Ferreira, Girerd, Pannier, Rossignol und London, 2017; Sarafidis et al., 2017 a).

Die PWV wurde ambulant über 24-Stunden gemessen, anstelle von nur einzelnen Praxis-Messungen. Die Tageskurve der PWV wird somit aufgezeichnet. Der Tag- und Nachtverlauf der PWV musste somit nicht anhand von einzelnen Werten errechnet werden.

Der Dialysepatient ist in vielen Hinsichten ein besonderer Patient. Hier unterliegt der Blutdruck nicht nur den alltäglichen Schwankungen, welche aufgrund körperlicher oder seelischer Anstrengungen zustande kommen. Sondern es kommt der Stressfaktor der regelmäßigen Blutreinigung hinzu, sowie die körperliche Belastung der Dialyse.

So kann der terminal niereninsuffiziente Patient bei prädialytischen Einzelmessungen aufgeregt sein, Angst vor falschem Handling des Dialysezugangs haben oder sich mit der Weißkittelkrankheit präsentieren.

Bekannt ist auch, dass der Blutdruck intra-, sowie interdialytisch sehr variabel sein kann. Einzelmessungen führen somit lediglich zu Momentaufnahmen, welche womöglich einen fehlerhaften PWV-Wert wiedergeben. (Sarafidis et al., 2017 a)

Dieser kann im Vergleich zu dem eigentlichen Durchschnittswert des Patienten falsch hoch oder falsch niedrig sein. Somit wäre die Aussagekraft der prädiktiven Aussagekraft der PWV bezüglich der Mortalität des Einzelnen eingeschränkt.

Die hier durchgeführten 24-Stundenmessungen sind folglich aussagekräftiger und geben ein besseres Gesamtprofil der tatsächlichen PWV-Höhe des einzelnen Patienten wieder.

Jedoch entsprechen sie nicht den empfohlenen 44- bis 48-Stundenmessungen, da diese nur schwer von Patienten, insbesondere von terminal niereninsuffizienten Patienten angenommen werden. (Zoccali, Tripepi R., Torino, Tripepi G., Mallamaci, 2015; Parati et al., 2016)

Das 24-Stundenintervall bringt einen weiteren Vorteil: Es umgreift eine Dialysesitzung, sowie die weiteren ersten 20 Stunden nach der Blutreinigung.

Vor allem bei Dialysepatienten zeigt der Blutdruck signifikante Schwankungen zwischen prä-, post-, intra- und interdialytischen Messungen. Diese Schwankungen sind auf Veränderungen des Wasser- und Elektrolyt-Haushaltes zurückzuführen (Sinha und Agarwal, 2009; Agarwal et al., 2014).

Die PWV bleibt dabei während des intra- und interdialytischen Intervalls relativ konstant (Georgianos et al., 2015 b).

### Patientenanzahl verschiedener Studien zur PWV

| Autor             | Jahr | n   |
|-------------------|------|-----|
| Blacher et al.    | 1998 | 79  |
| Blacher et al.    | 2001 | 110 |
| Covic et al.      | 2006 | 92  |
| Avramovski et al. | 2013 | 140 |
| Baumann et al.    | 2014 | 135 |

Tabelle 10 – Patientenanzahl verschiedener Studien zur PWV

Frühere Studien an Dialysepatienten zur PWV wurden oft an kleinen Kollektiven durchgeführt (siehe Tabelle 10).

So umfasste die Studie von Baumann et al. (Baumann, Wassertheurer, Suttmann, Burkhardt und Heemann, 2014) ein kleineres Patientenkollektiv (n=135) und einen Nachbeobachtungszeitraum von 30 bis 50 Monaten. Auch waren die Patienten dieser Studie gesünder als die untersuchten Probanden des ISAR-Studienkollektivs. Hier wurden nur chronisch niereninsuffiziente Patienten Stadium zwei bis vier eingeschlossen – somit nicht unbedingt chronisch dialysepflichtige Patienten. (Baumann et al., 2014)

Dialysepatienten bringen ein anderes Gesamtbild mit und sind somit schwer direkt mit chronisch niereninsuffizienten Patienten zu vergleichen.

Stadium zwei chronisch niereninsuffiziente Menschen weisen eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von 60 bis 89 mL pro Minute auf. Stadium vier chronisch niereninsuffiziente Leute haben eine GFR von 15 bis 29 mL pro Minute. (Kindler und Kintrup, 2016)

Das Studienkollektiv dieser Arbeit umfasst 290 Patienten, mit gültigen 24-Stunden-PWV-Messungen bei n = 184 der 290 Patienten und führt somit zu einer größeren Anzahl an Datensätzen.

Die vollständigen Datensätze der 184 Patienten sind in die statistischen Auswertungen eingeflossen. Auch beträgt die mediane Nachbeobachtungszeit dieser Arbeit 57 [30 - 72]

Monate. Betrachtet man die Beobachtungszeit nur derer Patienten, welche am Ende der Datenerhebung noch lebten, so betrug die Nachbeobachtungszeit 74 [71 – 75] Monate.

Die Studienpopulation wurde prospektiv über einen Zeitraum von bis zu 6 Jahren nachverfolgt und ermöglichte somit eine langfristige Beobachtung.

Wie jede wissenschaftliche Arbeit hat auch diese nicht nur Stärken, sondern auch ihre Schwächen.

Die Patienten der ISAR-Studie (Schmaderer et al., 2016) wurden nicht nach dem Zufallsprinzip aus der Gesamtbevölkerung ausgewählt. Die Auswahl unterlag gewissen Kriterien. Die Studienprobanden der ISAR-Studie sind alle Dialysepatienten mit einem minimalen Dialysevintage bei Einschluss von 90 Tagen und somit nicht mit der Allgemeinbevölkerung vergleichbar.

Die Patienten waren alle älter als 18 Jahre, nahmen an mindestens einer technischen Untersuchung der ISAR-Studie teil und hatten alle eine Einwilligungserklärung unterschrieben. Das Kollektiv dieser Arbeit basiert auf dem Studienkollektiv der ISAR-Studie. Zusätzliche Vorauswahlen wurden nicht vollzogen.

Nicht zu unterschätzen ist auch die Art und Weise der Zensur.

Unter den LTF-Patienten fanden sich unter anderem alle nierentransplantierten Patienten. Diese Auswahl ist nicht zufällig. Ein Mensch, der für eine Transplantation in Frage kommt, ist im Schnitt gesünder als derjenige dem sie verwehrt wird. Dies zeigt sich z.B. in der niedrigeren PWV der LTF-Gruppe. Es waren hier nur  $n = 3$  Patienten mit einer  $PWV \geq 9,5$  m/s, im Vergleich zu  $n = 59$  Patienten mit einer  $PWV$  von  $\geq 9,5$  m/s in der Gruppe der im Laufe der Studie verstorbenen Patienten. Es besteht ein gewisser Selektions-Bias. Somit wurden gesündere Patienten tendenziell von den Analysen eher ausgeschlossen.

Es wurden zehn Dialysezentren in München und naher Umgebung in die Patientenrekrutierung eingebracht. Betrachtet man die untersuchten Probanden, so fällt auf, dass sie überwiegend kaukasischer Natur sind. Das Extrapolieren auf die Dialysebevölkerung weltweit ist folglich nur begrenzt möglich.

Eine weitere Einschränkung dieser Arbeit ist die Messmethode. Die Messung der PWV am Oberarm mittels Mobil-O-Graph stellt nicht den weltweiten Standard dar. Der Goldstandard stellt nach wie vor Messung der cf-PWV dar (Laurent et al., 2006).

Die Messung mittels Mobil-O-Graph ergibt nicht direkt den Wert der PWV. Dieser muss erst

mithilfe einer Software ermittelt werden. Diese Schätzungsmethode wurde in mehreren Studien validiert (Wassertheurer et al., 2010; Protogerou et al., 2012; Hametner et al., 2013; Sarafidis et al., 2014; Feistritzer et al., 2015). Trotzdem bleibt es keine exakte Messmethode und ist deswegen ein Kritikpunkt und eine mögliche Fehlerquelle.

Auch bleibt weiterhin festzulegen welcher PWV-Wert für welche Population krankmachend ist. Für die Allgemeinbevölkerung sind genaue Werte festgelegt, ab wann die PWV als pathologisch anzusehen ist (Mansia et al., 2007; Liakos et al., 2015). Diese sind alters- und geschlechterspezifisch (Diaz et al., 2018). Komorbiditäten wie die Herzinsuffizienz oder das Vorhofflimmern haben womöglich einen Einfluss auf die Höhe der gemessenen PWV (Wang et al., 2012; Regnault et al., 2014; Hsu et al., 2015; Caluwe, De Vriese, Van Vlem und Verbeke, 2017). Diese speziellen Subpopulationen haben somit möglicherweise andere Grenzwerte als der Durchschnittsbürger.

So ist der prognostische Wert der PWV bei Patienten mit Herzinsuffizienz wahrscheinlich eingeschränkt, da der absolute PWV-Wert aufgrund der niedrigeren Ejektionsfraktion und des niedrigeren Blutdruckes täuschen kann (Wang et al., 2012; Regnault et al., 2014).

Auch die Validierung der PWV bei Patienten mit Vorhofflimmern kann nicht abschließend geklärt werden und bedarf weiterer Untersuchungen (Hsu et al., 2015; Caluwe et al., 2017).

Aus diesem Grund fallen die Komorbiditäten Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz oft unter die Ausschlusskriterien bei Studien, welche sich mit dem Thema der Pulswellengeschwindigkeit befassen (Blacher et al., 1999 a; Pannier et al., 2005; Ferreira et al., 2017; Sarafidis et al., 2017 a).

Dies erfolgte im Rahmen dieser Studie weder bei der Patientenrekrutierung noch bei Auswertung der Daten. Somit ist die Aussagekraft, in Bezug auf diese Faktoren, eingeschränkt.

Die statistischen Untersuchungen bezüglich dieser Arbeit lassen schlussfolgern, dass die 24h-PWV bei Dialysepatienten ein starker und unabhängiger Prädiktor sowohl der Gesamtmortalität als auch der kardiovaskulären Mortalität darstellt.

Zur Verbesserung der Risikostratifizierung und Überwachung des Dialysepatienten sollte daher in regelmäßigen Abständen eine 24hr-ambulante Blutdruck Überwachung (ABPM) mit PWV-Messungen erfolgen.

### 4.3 Schlussfolgerung

Die PWV ist bereits seit langer Zeit von Forschungsinteresse, unter anderem auch für das Patientengut der terminal niereninsuffizienten Patienten.

Mehrere Studien befassen sich seit den 90iger Jahren mit genau diesem Thema:

Die Kernaussage der Studienergebnisse von Blacher et al. (Blacher et al., 1999 a; Blacher et al., 2001), Pannier et al. (Pannier et al., 2005) oder Shoji et al. (Shoji et al., 2001) war, dass die cf-PWV prädiktiv für die Mortalität chronischer Dialysepatienten ist. Die direkte Vergleichbarkeit zu dieser Arbeit ist jedoch nur begrenzt gegeben, da das Durchschnittsalter der Patienten in den genannten Studien zwischen 50 und 55 Jahren lag. Der heutige Dialysepatient ist im Schnitt jedoch zwischen 65 und 75 Jahre alt (Liyanage et al., 2015).

Die Höhe der PWV ist abhängig vom Alter der jeweiligen Person und die als pathologisch zu wertenden Cut-off-Werte sind unterschiedlich je nach Altersklasse (Diaz et al., 2018).

Die Studie von Ferreira et al. (Ferreira et al., 2017) untersucht genau diesen Faktor Alter in Beziehung auf die PWV. Es zeigte sich, dass der Faktor Alter einen wichtigen Einfluss auf die Aussagekraft der PWV hat. Laut diesen Untersuchungen war die Mortalitätsprädiktion der cf-PWV nur in jüngeren terminal niereninsuffizienten Patienten gegeben. Bei Dialysepatienten, welche älter als 60 Jahre alt waren, schien sich die prädiktive Aussagekraft der PWV bezüglich Mortalität aufzuheben. (Ferreira et al., 2017) In dieser Studie wurde für die PWV ein Cut-off-Wert von 12 m/s gewählt, dies entspricht den alten Richtlinien der ESH und ESC. Im Jahr 2013 wurde eine PWV von über 10 m/s als pathologisch eingeschätzt (Mansia et al., 2007).

Beide Cut-off-Werte beziehen sich auf die Allgemeinbevölkerung.

Somit waren weniger Patienten in der Hochrisikogruppe, welche somit eventuell zu wenig zu tragen kam, um eine Signifikanz zeigen zu können.

Eine im Studiendesign der ISAR-Studie sehr ähnliche Studie von Sarafidis et al. (Sarafidis et al., 2017a) untersuchte 170 Dialysepatienten. Die Messungen hämodynamischer Parameter erfolgten ambulant über einen Zeitraum von 48 Stunden.

Langzeitmessungen sind stabiler gegenüber Ausreißern. Für die therapeutische Einstellung des Blutdruckes ist bekannt, dass Langzeitmessungen essentiell sind, um einen Überblick über die tatsächliche Höhe und das Tagesprofil des Blutdruckes zu erhalten. Die PWV zeigt ein enges Verhältnis zu dem Blutdruck. Es wäre somit sinnvoll auch die PWV nicht nur mittels Einzelmessungen zu kontrollieren.

Die Studie von Sarafidis et al. ergab einen starken Zusammenhang zwischen der ambulant gemessenen PWV, der Gesamtmortalität und kardiovaskulären Ereignissen (Sarafidis et al., 2017 a).



## Schlussfolgerung

Die Idee der längeren Messintervalle wird nicht nur durch einzelne behandelnde Ärzte vertreten, sondern von Experten empfohlen.

Nach dem Konsensus-Paper von Sarafidis et al. (Sarafidis et al., 2017 b) empfiehlt sich die ABPM zur Blutdrucküberwachung und Diagnose bei terminal niereninsuffizienten Patienten. Auch sind die längeren Messintervalle sensitiver bezüglich Endorganschäden (Zoccali et al., 1998; Agarwal et al., 2014; Agarwal, 2015; Parati et al., 2016).

Eigentlich werden 44- oder 48-Stunden-ABPM für die Bluthochdruckdiagnostik bevorzugt, jedoch werden diese langen Messintervalle nur schlecht von den Patienten akzeptiert (Parati et al., 2016; Zoccali und Mallamaci, 2017).

Ein weiterer Vorteil der Langzeitmessungen über z.B. 48 Stunden ergibt sich aus einer Studie von Karpetas et al. (Karpetas et al., 2015).

Hier werden die Variationen hämodynamischer Parameter während den intra- und interdialytischen Intervallen untersucht. Die Messungen erfolgten mittels Mobil-O-Graph in einer HD-Kohorte mit einem durchschnittlichen Alter von 63,01 Jahren. (Karpetas et al., 2015) Somit finden sich hier zwei Überschneidungen mit dieser Arbeit: die Messungen mittels Mobil-O-Graph, sowie das ähnliche Altersprofil.

Die PWV, anders als der Blutdruck oder der Augmentationsindex AIx, blieb während der gesamten Messzeit stabil (Karpetas et al., 2015).

Dies zeigt wiederum, dass es sinnvoll ist, die PWV als Gefäßsteifigkeits-Parameter zum Monitoring der Dialysepatienten heranzuziehen.

Die Schlussfolgerungen dieser Arbeit sind, dass die PWV einen unabhängigen Mortalitätsprädiktor für die kardiovaskuläre und die Gesamtmortalität darstellt.

## **5 Zusammenfassung und Ausblick**

In den letzten 50 Jahren stieg die Anzahl der chronisch dialysepflichtigen Patienten exponentiell an. Das durchschnittliche Alter niereninsuffizienter und dialysepflichtiger Patienten ist hoch, was zu einer höheren Rate an kardiovaskulären Komorbiditäten und zu einer allgemein höheren Mortalitätsrate führt. Die Gefäßsteifigkeit, welche mittels der PWV eingeschätzt werden kann, steht dabei in einem engen Verhältnis zur arteriellen Hypertonie.

Ziel dieser Arbeit war es, mithilfe von 24-Stundenmessungen der PWV bei Dialysepatienten die Mortalität letzterer vorherzusagen. Dabei zeigte sich, dass eine hohe PWV mit einem vorzeitigen Tod assoziiert ist.

Das für diese Arbeit wichtige Studienkollektiv der ISAR-Studie bestand aus 290 Patienten aus 10 verschiedenen Zentren in München und Umgebung. Die für diese Arbeit wesentlichen Datensätze waren für 184 Patienten vollständig und flossen in die statistischen Auswertungen ein.

Zu Studienbeginn wurden das Alter, das Geschlecht, Komorbiditäten der Patienten und verschiedene Dialyse- und Laborparameter erhoben. Zusätzlich wurde bei einwilligenden Patienten eine 24-Stunden-PWV-Messung mithilfe von Mobil-O-Graphen vorgenommen. Zum Zeitpunkt der 6-Jahres-Nachuntersuchung wurde erneut der Patientenstatus erhoben. Hierbei zeigte sich, dass 78 Patienten verstorben waren, 34 waren LTF und 72 Patienten lebten und waren weiterhin dialysepflichtig.

Die LTF-Gruppe umfasste die Nierentransplantierten, sowie die Patienten mit einem Zentrumwechsel, in ein nicht an der Studie teilnehmendes oder unbekanntes Zentrum.

In der Subgruppe mit einer PWV von  $\geq 9,5$  m/s verstarben 59 Patienten und 19 in der Subgruppe mit einer PWV  $< 9,5$  m/s im Verlauf der 6 Jahre.

Die Messmethode mittels Mobil-O-Graph stellte eine einfach durchführbare (Luzardo et al., 2012), weitestgehend untersucherunabhängige Methode dar (Schmaderer et al., 2016). Die Ergebnisse sind reliabel, sowie reproduzierbar (Grillo et al., 2017).

Eine indirekte Absenkung der PWV, z.B. über die Blutdruckeinstellung, könnte sich als wichtigen Aspekt in der Behandlung der Dialysepatienten durchsetzen. Dies könnte die Lebenserwartung und -qualität letzterer verbessern sowie Krankenhausaufenthalte reduzieren.

## **6 Referenzen**

- Aatif, T., K. Hassani, A. Alayoud, Y. Zajjari, O. Maoujoud, M. Benyahia et al. (2014). Quantification of hemodialysis dose: what Kt/V to choose? *International Journal of Artificial Organs* 37(1): 29-8.
- Agarwal, R., J. Flynn, V. Pogue, M. Rahman, E. Reisin, & M. R. Weir (2014). Assessment and management of hypertension in patients on dialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 25(8): 1630-1646.
- Agarwal, R. (2015). Pro: Ambulatory blood pressure should be used in all patients on hemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 30(9): 1432-1437.
- Avramovski, P., P. Janakievska, K. Sotiroski, & A. Sikole (2013). Accelerated progression of arterial stiffness in dialysis patients compared with the general population. *Korean Journal of Internal Medicine* 28(4): 464-474.
- Baumann, M., S. Wassertheurer, Y. Suttman, K. Burkhardt, & U. Heemann (2014). Aortic pulse wave velocity predicts mortality in chronic kidney disease stages 2-4. *Journal of Hypertension* 32(4): 899-903.
- Blacher, J., B. Pannier, A. P. Guerin, S. J. Marchais, M. E. Safar, & G. M. London (1998). Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Journal of Hypertension* 32(3): 570-574.
- Blacher, J., A. P. Guerin, B. Pannier, S. J. Marchais, M. E. Safar, & G. M. London (1999 a). Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 99(18): 2434-2439.
- Blacher, J., G. M. London, M. E. Safar, & J. J. Mourad (1999 b). Influence of age and end-stage renal disease on the stiffness of carotid wall material in hypertension. *Journal of Hypertension* 17(2): 237-244.
- Blacher, J., A. P. Guerin, B. Pannier, S. J. Marchais, & G. M. London (2001). Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Journal of Hypertension* 38(4): 938-942.
- Blacher, J., M. E. Safar, A. P. Guerin, B. Pannier, S. J. Marchais, & G. M. London (2003). Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease. *Kidney International* 63(5): 1852-1860.
- Boutouyrie, P., A. I. Tropeano, R. Asmar, I. Gautier, A. Benetos, P. Lacolley et al. (2002). Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Journal of Hypertension* 39(1): 10-15.
- Caluwe, R., A. De Vriese, B. Van Vlem, & F. Verbeke (2017). validity of pulse wave velocity and augmentation index measurements in patients with atrial fibrillation. *Journal of Hypertension* 35: e291.
- Cecelja, M., & P. Chowienczyk (2012). Role of arterial stiffness in cardiovascular disease. *JRSM Cardiovascular Disease* 1(4): cvd.2012.012016.
- Chandna, S. M., M. Da Silva-Gane, C. Marshall, P. Warwicker, R. N. Greenwood, & K. Farrington (2011). Survival of elderly patients with stage 5 CKD: comparison of conservative management and renal replacement therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation* 26(5): 1608-1614.
- Chantrel, F., F. de Cornelissen, J. Deloumeaux, C. Lange, & M. Lassalle (2013). Survival and mortality in ESRD patients. *Nephrologie & Therapeutique* 9 Suppl 1: 127-137.

- Charlson, M. E., P. Pompei, K. L. Ales, & C. R. MacKenzie (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of Chronic Diseases* 40(5): 373-383.
- Coles, G. A., & J. D. Williams (2000 a). Complications of Peritoneal Dialysis. In: R. J. Johnson and J. Feehally (Eds.), *Comprehensive Clinical Nephrology* (pp. 81.81-81.10), London; New York: Mosby
- Coles, G. A., & J. D. Williams (2000 b). Peritoneal Dialysis: Principles, Techniques, and Adequacy. in: R. J. Johnson and J. Feehally (Eds.), *Comprehensive Clinical Nephrology* (pp. 80.81-80.88), London; New York: Mosby
- Conlon, P. J. (2000). Vascular Access for Hemodialysis. In R. J. Johnson and J. Feehally (Eds.), *Comprehensive Clinical Nephrology* (pp. 77.71-77.78), London; New York: Mosby
- Cornelis, T., P. Kotanko, E. Goffin, J. P. Kooman, F. M. van der Sande, & C. T. Chan (2011). Can intensive hemodialysis prevent loss of functionality in the elderly ESRD patient? *Seminars in Dialysis* 24(6): 645-652.
- Covic, A., P. Gusbeth-Tatomir, & D. J. Goldsmith (2005). Arterial stiffness in renal patients: an update. *American Journal of Kidney Diseases* 45(6): 965-977.
- Covic, A., N. Mardare, P. Gusbeth-Tatomir, O. Prisada, R. Sascau, & D. J. Goldsmith (2006). Arterial wave reflections and mortality in haemodialysis patients-only relevant in elderly, cardiovascularly compromised? *Nephrology Dialysis Transplantation* 21(10): 2859-2866.
- Cruickshank, K., L. Riste, S. G. Anderson, J. S. Wright, G. Dunn, & R. G. Gosling (2002). Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 106(16): 2085-2090.
- Daugirdas JT, Depner TA, Inrig J, Mehrotra R, Rocco MV, Suri RS, et al. (2015); National Foundation. Kdoqi Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *American journal of kidney diseases* 67(3):534.
- Diaz, A., Y. Zocalo, D. Bia, S. Wray, & E. C. Fischer (2018). Reference intervals and percentiles for carotid-femoral pulse wave velocity in a healthy population aged between 9 and 87 years. *Journal of Clinical Hypertension* 20(4): 659-671.
- Eknoyan G., N. Lameire, K.-U.Eckardt, B. L. Kasiske, D. C. Wheeler, O. I Abboud et al. (2013). Group KDIGO/KCW. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney international Supplement* 2013, Volume 3, Issue 1, p.1-150
- Feistritzer, H. J., S. J. Reinstadler, G. Klug, C. Kremser, B. Seidner, R. Esterhammer et al. (2015). Comparison of an oscillometric method with cardiac magnetic resonance for the analysis of aortic pulse wave velocity. *PLoS One (Public Library of Science)* 10(1): e0116862.
- Ferreira, J. P., N. Girerd, B. Pannier, P. Rossignol, & G. M. London (2017). High Pulse-Wave Velocity Defines a Very High Cardiovascular Risk Cohort of Dialysis Patients under Age 60. *American Journal of Nephrology* 45(1): 72-81.
- Fischer, E. C., Y. Zocalo, C. Galli, S. Wray, & D. Bia (2015). Arterial Stiffness and Renal Replacement Therapy: A Controversial Topic. *International Journal of Nephrology* 2015: 729609.

- Fortier, C., F. Mac-Way, S. Desmeules, K. Marquis, S. A. De Serres, M. Lebel et al. (2015). Aortic-brachial stiffness mismatch and mortality in dialysis population. *Journal of Hypertension* 65(2): 378-384.
- Gemeinsamer Bundesausschuss : Richtlinie des gemeinsamen Bundesausschusses zur Sicherung der Qualität von Dialysebehandlungen nach §§ 136 und 137 Abs.1 Nr.1 SBGV. Berlin, 2016.
- Georgianos, P. I., P. A. Sarafidis, P. Malindretos, P. Nikolaidis, & A. N. Lasaridis (2011). Hemodialysis reduces augmentation index but not aortic or brachial pulse wave velocity in dialysis-requiring patients. *American Journal of Nephrology* 34(5): 407-414.
- Georgianos, P. I. , & R. Agarwal (2015a). Aortic Stiffness, Ambulatory Blood Pressure, and Predictors of Response to Antihypertensive Therapy in Hemodialysis. *American Journal of Kidney Diseases* 66(2): 305-312.
- Georgianos, P. I., P. A. Sarafidis, & A. N. Lasaridis (2015b). Arterial stiffness: a novel cardiovascular risk factor in kidney disease patients. *Current Vascular Pharmacology* 13(2): 229-238.
- Gomez, E. G., J. P. Hernandez, F. J. Lopez, J. R. Garcia, V. G. Montemayor, F. A. Curado et al. (2013). Long-term allograft survival after kidney transplantation. *Transplantation Proceedings* 45(10): 3599-3602.
- Greenwood, R. N., K. Farrington, & J. Tattersall (2000). Hemodialysis: Mechanisms, Outcome, and Adequacy. In: R. J. Johnson and J. Feehally (Eds.), *Comprehensive Clinical Nephrology* (pp. 78.71-78.12), London; New York: Mosby
- Grillo, A., G. Parati, M. Rovina, F. Moretti, L. Salvi, L. Gao et al. (2017). Short-Term Repeatability of Noninvasive Aortic Pulse Wave Velocity Assessment: Comparison Between Methods and Devices. *American Journal of Hypertension* 31(1): 80-88.
- Guerin, A. P., J. Blacher, B. Pannier, S. J. Marchais, M. E. Safar, & G. M. London (2001). Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 103(7): 987-992.
- Guerin, A. P., B. Pannier, S. J. Marchais, & G. M. London (2008). Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Current Hypertension Reports* 10(2): 107-111.
- Hametner, B., S. Wassertheurer, J. Kropf, C. Mayer, B. Eber, & T. Weber (2013). Oscillometric estimation of aortic pulse wave velocity: comparison with intra-aortic catheter measurements. *Blood Pressure Monitoring* 18(3): 173-176.
- Higuchi, T., M. Abe, M. Mizuno, T. Yamazaki, H. Suzuki, M. Moriuchi et al. (2015). Association of restless legs syndrome with oxidative stress and inflammation in patients undergoing hemodialysis. *Sleep Medicine* 16(8): 941-948.
- Hsu, P. C., W. H. Lee, C. Y. Chu, T. H. Lin, H. M. Su, C. S. Lee et al. (2015). Heart rate significantly influences the relationship between atrial fibrillation and ankle-brachial index. *International Journal of Cardiology* 66(2): 143-147.
- Jaber, B. L. , & B. J. Pereira (2000). Acute Complications of Hemodialysis. In: R. J. Johnson and J. Feehally (Eds.), *Comprehensive Clinical Nephrology* (pp. 79.71-79.10), London; New York: Mosby
- Kanbay, M., B. Afsar, P. Gusbeth-Tatomir & A. Covic (2010). Arterial stiffness in dialysis patients: where are we now? *International Urology and Nephrology* 42(3): 741-752.

- Karpetas, A., P. A. Sarafidis, P. I. Georgianos, A. Protogerou, P. Vakianis, G. Koutroumpas et al. (2015). Ambulatory recording of wave reflections and arterial stiffness during intra- and interdialytic periods in patients treated with dialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 10(4): 630-638.
- Kindler, J., & S. Kintrup (2016). Chronische Niereninsuffizienz und Urämie. In: *Innere Medizin*. G. Herold (Ed.), *Innere Medizin* (SS: 644-654), Köln: Gerd Herold
- Koos, R., A. H. Mahnken, G. Muhlenbruch, V. Brandenburg, B. Pflueger, J. E. Wildberger et al. (2005). Relation of oral anticoagulation to cardiac valvular and coronary calcium assessed by multislice spiral computed tomography. *American Journal of Cardiology* 96(6): 747-749.
- Krautzig, S., & M. Roeder (2014). Nierenersatztherapie. In: M. Braun, C. Gebhardt, S. Krautzig et al. (Hg.), *mediscript StaR 6; Nephrologie, Wasser- und Elektrolythaushalt und Rheumatologie*. (SS. 48-50), München: Urban & Fischer
- Laurent, S., P. Boutouyrie, R. Asmar, I. Gautier, B. Laloux, L. Guize et al. (2001). Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Journal of Hypertension* 37(5): 1236-1241.
- Laurent, S., J. Cockcroft, L. Van Bortel, P. Boutouyrie, C. Giannattasio, D. Hayoz et al. (2006). Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal* 27(21): 2588-2605.
- Layton A.T., A. Edwards. (2014 a). Introduction: Basics of Kidney Physiology. In Layton A.T., A. Edwards (Eds.), *Mathematical Modeling in Renal Physiology* (pp. 1-5), Berlin; Heidelberg: Springer
- Layton A.T., A. Edwards (2014 b). Counter-Current Exchange Across Vasa Recta. In Layton A.T., A. Edwards (Eds.), *Mathematical Modeling in Renal Physiology* (pp. 63-83), Berlin; Heidelberg: Springer
- Layton A.T., A. Edwards (2014 c). Electrophysiology of Renal Vascular Smooth Muscle. In Layton A.T., A. Edwards (Eds.), *Mathematical Modeling in Renal Physiology* (pp. 63-83), Berlin; Heidelberg: Springer
- Leake, A. E., D. G. Winger, S. A. Leers, N. Gupta, & E. D. Dillavou (2015). Management and outcomes of dialysis access-associated steal syndrome. *Journal of Vascular Surgery* 61(3): 754-760.
- Liakos, C. I., C. A. Grassos, & D. K. Babalis (2015). 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: what has changed in daily clinical practice? *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention* 22(1): 43-53.
- Liu, J., Z. Huang, D. T. Gilbertson, R. N. Foley, & A. J. Collins (2010). An improved comorbidity index for outcome analyses among dialysis patients. *Kidney International* 77(2): 141-151.
- Liyanage, T., T. Ninomiya, V. Jha, B. Neal, H. M. Patrice, I. Okpechi et al. (2015). Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet* 385(9981): 1975-1982.
- London, G. M., A. P. Guerin, S. J. Marchais, B. Pannier, M. E. Safar, M. Day et al. (1996). Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney International* 50(2): 600-608.

- London, G. M., J. Blacher, B. Pannier, A. P. Guerin, S. J. Marchais, & M. E. Safar (2001). Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Journal of Hypertension* 38(3): 434-438.
- London, G. M. , & B. Pannier (2010). Arterial functions: how to interpret the complex physiology. *Nephrology Dialysis Transplantation* 25(12): 3815-3823.
- Luzardo, L., I. Lujambio, M. Sottolano, A. da Rosa, L. Thijs, O. Noboa et al. (2012). 24-h ambulatory recording of aortic pulse wave velocity and central systolic augmentation: a feasibility study. *Hypertension Research* 35(10): 980-987.
- Lyle, A. N., & U. Raaz (2017). Killing me un-softly: Causes and mechanisms of arterial stiffness Recent Highlights of ATVB: Early Career Committee Contribution. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 37(2): e1-e11.
- Maduell, F., J. Varas, R. Ramos, A. Martin-Malo, R. Perez-Garcia, I. Berdud et al. (2017). Hemodiafiltration Reduces All-Cause and Cardiovascular Mortality in Incident Hemodialysis Patients: A Propensity-Matched Cohort Study. *American Journal of Nephrology* 46(4): 288-297.
- Manavalan, P., & T. Golper (2000). Other Dialysis Modalities. In: R. J. Johnson and J. Feehally (Eds.), *Comprehensive Clinical Nephrology* (pp 82.81-82.88), London; New York: Mosby
- Mansia, G., G. De Backer, A. Dominiczak, R. Cifkova, R. Fagard, G. Germano et al. (2007). 2007 ESH-ESC 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). *Blood Pressure* 16(3): 135-232.
- Marshall, M. R., B. G. Byrne, P. G. Kerr, & S. P. McDonald (2006). Associations of hemodialysis dose and session length with mortality risk in Australian and New Zealand patients. *Kidney International* 69(7): 1229-1236.
- Matschkal, J., C. C. Mayer, P. A. Sarafidis, G. Lorenz, M. C. Braunisch, R. Guenther et al. (2019). Comparison of 24-hour and Office Pulse Wave Velocity for Prediction of Mortality in Hemodialysis Patients. *American Journal of Nephrology* 49(4): 317-327.
- Mattace-Raso, F. U., T. J. van der Cammen, A. Hofman, N. M. van Popele, M. L. Bos, M. A. Schalekamp et al. (2006). Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 113(5): 657-663
- Nemcsik, J., I. Kiss, & A. Tisler (2012). Arterial stiffness, vascular calcification and bone metabolism in chronic kidney disease. *World Journal of Nephrology* 1(1): 25-34.
- Nunan, D., S. Wassertheurer, D. Lasserson, B. Hametner, S. Fleming, A. Ward et al. (2012). Assessment of central haemodynamics from a brachial cuff in a community setting. *BMC Cardiovascular Disorders* 12: 48.
- Nürnberg, J., A. Mitchell, R. R. Wenzel, T. Philipp, & R. F. Schafer (2004). Pulswellenreflexion. Bestimmung, Einflussgrößen, Analyse und Anwendungsoptionen. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 129(3): 97-102.
- O'Connor, N. R., & A. M. Corcoran (2012). End-stage renal disease: symptom management and advance care planning. *American Family Physician* 85(7): 705-710.
- Palmer, S. C., K. S. Rabindranath, J. C. Craig, P. J. Roderick, F. Locatelli, & G. F. Strippoli (2012). High-flux versus low-flux membranes for end-stage kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (9): Cd005016.

- Panday, V. B., Z. P. Tong, P. L. Ng, E. J. Lee, T. Lau, B. W. Teo et al. (2014). Dialysis modality and 2-year outcomes in patients with ischemic cardiomyopathy and end-stage renal disease. *International Journal of Cardiology* 176(3): 1097-1099.
- Pannier, B., A. P. Guerin, S. J. Marchais, M. E. Safar, & G. M. London (2005). Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Journal of Hypertension* 45(4): 592-596.
- Parati, G., J. E. Ochoa, G. Bilo, R. Agarwal, A. Covic, F. W. Dekker et al. (2016). Hypertension in Chronic Kidney Disease Part 1: Out-of-Office Blood Pressure Monitoring: Methods, Thresholds, and Patterns. *Journal of Hypertension* 67(6): 1093-1101.
- Perez-Gomez, M. V., L. A. Bartsch, E. Castillo-Rodriguez, R. Fernandez-Prado, B. Fernandez-Fernandez, C. Martin-Cleary et al. (2019). Clarifying the concept of chronic kidney disease for non-nephrologists. *Clinical Kidney Journal* 12(2): 258-261.
- Pippias, M., V. S. Stel, J. M. Abad Diez, N. Afentakis, J. A. Herrero-Calvo, M. Arias et al. (2015). Renal replacement therapy in Europe: a summary of the 2012 ERA-EDTA Registry Annual Report. *Clinical Kidney Journal* 8(3): 248-261.
- Power, A., & E. Brown (2013). Optimising treatment of end-stage renal disease in the elderly. *Nephron - Clinical Practice* 124(3-4): 202-208.
- Protogerou, A. D., A. Argyris, E. Nasothimiou, D. Vrachatis, T. G. Papaioannou, D. Tzamouranis et al. (2012). Feasibility and reproducibility of noninvasive 24-h ambulatory aortic blood pressure monitoring with a brachial cuff-based oscillometric device. *American Journal of Hypertension* 25(8): 876-882.
- Regnault, V., J. Lagrange, A. Pizard, M. E. Safar, R. Fay, B. Pitt et al. (2014). Opposite predictive value of pulse pressure and aortic pulse wave velocity on heart failure with reduced left ventricular ejection fraction: insights from an Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) substudy. *Journal of Hypertension* 63(1): 105-111.
- Roth, G. A., M. H. Forouzanfar, A. E. Moran, R. Barber, G. Nguyen, V. L. Feigin et al. (2015). Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *New England Journal of Medicine* 372(14): 1333-1341.
- Safar, M. E. (2004). Peripheral pulse pressure, large arteries, and microvessels. *Journal of Hypertension* 44(2): 121-122.
- Saini, T., F. E. Murtagh, P. J. Dupont, P. M. McKinnon, P. Hatfield and Y. Saunders (2006). Comparative pilot study of symptoms and quality of life in cancer patients and patients with end stage renal disease. *Palliative Medicine* 20(6): 631-636.
- Sarafidis, P. A., P. I. Georgianos, A. Karpetas, A. Bikos, L. Korelidou, M. Tersi et al. (2014). Evaluation of a novel brachial cuff-based oscillometric method for estimating central systolic pressure in hemodialysis patients. *American Journal of Nephrology* 40(3): 242-250.
- Sarafidis, P. A., C. Loutradis, A. Karpetas, G. Tzanis, A. Piperidou, G. Koutroumpas et al. (2017 a). Ambulatory Pulse Wave Velocity Is a Stronger Predictor of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality Than Office and Ambulatory Blood Pressure in Hemodialysis Patients. *Journal of Hypertension* 70(1): 148-157.



- Sarafidis, P. A., A. Persu, R. Agarwal, M. Burnier, P. de Leeuw, C. J. Ferro et al. (2017 b). Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH). *Nephrology Dialysis Transplantation* 32(4): 620-640.
- Schmaderer, C., S. Tholen, A.-L. Hasenau, C. Hauser, Y. Suttman, S. Wassertheurer et al. (2016). Rationale and study design of the prospective, longitudinal, observational cohort study 'rISK strATification in end-stage renal disease' (ISAR) study. *BMC Nephrology* 17(1):161.
- Shoji, T., M. Emoto, K. Shinohara, R. Kakiya, Y. Tsujimoto, H. Kishimoto et al. (2001). Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *American Society of Nephrology* 12(10): 2117-2124.
- Shoji, T., K. Maekawa, M. Emoto, S. Okuno, T. Yamakawa, E. Ishimura et al. (2010). Arterial stiffness predicts cardiovascular death independent of arterial thickness in a cohort of hemodialysis patients. *Atherosclerosis* 210(1): 145-149.
- Silbernagl, S. (2010). Die Funktion der Niere. In: R. Klinke, H.-C. Pape, A. Kurtz, S. Silbernagl (Hg.), *Physiologie* (SS. 330-380). Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag
- Sinha, A. D. , & R. Agarwal (2009). Peridialytic, intradialytic, and interdialytic blood pressure measurement in hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases* 54(5): 788-791.
- Stevens, P. E., & A. Levin (2013). Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Annals of Internal Medicine* 158(11): 825-830.
- Szeto, C. C., B. C. Kwan, K. M. Chow, C. B. Leung, M. C. Law, & P. K. Li (2012). Prognostic value of arterial pulse wave velocity in peritoneal dialysis patients. *American Journal of Nephrology* 35(2): 127-133.
- Tisler, A., K. Akocsi, I. Harshegyi, G. Varga, S. Ferenczi, M. Grosz et al. (2002). Comparison of dialysis and clinical characteristics of patients with frequent and occasional hemodialysis-associated hypotension. *Kidney and Blood Pressure Research* 25(2): 97-102.
- United States Renal Data System. 2005 usrds annual data report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda (MD): National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2005.
- United States Renal Data System. 2017 usrds annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda (MD): National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2017.
- Van Bortel, L. M., S. Laurent, P. Boutouyrie, P. Chowienczyk, J. K. Cruickshank, T. De Backer et al. (2012). Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *Journal of Hypertension* 30(3): 445-448.
- van Popele, N. M., F. U. Mattace-Raso, R. Vliedhart, D. E. Grobbee, R. Asmar, D. A. van der Kuip et al. (2006). Aortic stiffness is associated with atherosclerosis of the

- coronary arteries in older adults: the Rotterdam Study. *Journal of Hypertension* 24(12): 2371-2376.
- Vartia, A. (2018). Continuing education: online monitoring of haemodialysis dose. *Journal of Renal Care* 2018 Jan 25. doi: 10.1111/jorc.12234. [Epub ahead of print]
- Verbeke, F., W. Van Biesen, E. Honkanen, B. Wikstrom, P. B. Jensen, J. M. Krzesinski et al. (2011). Prognostic value of aortic stiffness and calcification for cardiovascular events and mortality in dialysis patients: outcome of the calcification outcome in renal disease (CORD) study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 6(1): 153-159.
- Vlachopoulos, C., K. Aznaouridis, & C. Stefanadis (2010). Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 55(13): 1318-1327.
- Wang, Y., J. J. Cao, Y. Cheng, & N. Reichek (2012). Aortic pulse wave velocity in normals and heart failure patients. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 14(1):P127.
- Wassertheurer, S., J. Kropf, T. Weber, M. van der Giet, J. Baulmann, M. Ammer et al. (2010). A new oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method. *Journal of Human Hypertension* 24(8): 498-504.
- Weiss, W., C. Gohlisch, C. Harsch-Gladisch, M. Tolle, W. Zidek, & M. van der Giet (2012). Oscillometric estimation of central blood pressure: validation of the Mobil-O-Graph in comparison with the SphygmoCor device. *Blood Pressure Monitoring* 17(3): 128-131.
- Zoccali, C., F. A. Benedetto, G. Tripepi, F. Cambareri, V. Panuccio, V. Candela et al. (1998). Nocturnal hypoxemia, night-day arterial pressure changes and left ventricular geometry in dialysis patients. *Kidney International* 53(4): 1078-1084.
- Zoccali, C., R. Tripepi, C. Torino, G. Tripepi, & F. Mallamaci (2015). Moderator's view: Ambulatory blood pressure monitoring and home blood pressure for the prognosis, diagnosis and treatment of hypertension in dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 30(9): 1443-1448.
- Zoccali, C., & F. Mallamaci (2017). Arterial Stiffness as a Cardiovascular Risk Factor in Stage 5D Chronic Kidney Disease Patients: An Age Affair. *American Journal of Nephrology* 45(1): 69-71.

## **7 Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 - Prävalenz und Inzidenz terminal niereninsuffizienter Patienten in Amerika , tNI = terminale Niereninsuffizienz

Tabelle 2 – GFR Kategorien

Tabelle 3 – Ausmaß der Albuminurie

Tabelle 4 - Studienüberblick

Tabelle 5 – Demografik der Studienpopulation

Tabelle 6 – Cox Regressionsanalyse univariat, Gesamtmortalität

Tabelle 7 - Cox Regressionsanalyse univariat, kv Mortalität

Tabelle 8 - Cox Regressionsanalyse multivariat – Vergleich Gesamtmortalität & kv Mortalität

Tabelle 9 – Cox Regressionsanalyse multivariat, Gesamtmortalität

Tabelle 10 – Patientenzahl verschiedener Studien zur PWV

**8 Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 – Pulswelle, AK-Schluss = Aortenklappenschluss (modifiziert nach: Nürnberger, Mitchell, Wenzel, Philipp und Schafer, 2004)

Abbildung 2 – Arterielle Steifigkeit (modifiziert nach Lyle und Raaz, 2017)

Abbildung 3 – Flow Diagramm der Studienpopulation

Abbildung 4 – Ätiologie der Dialysepflicht (Gesamtkohorte)

Abbildung 5 – Kaplan-Meier Schätzer, Gesamtmortalität

Abbildung 6 – Kaplan-Meier Schätzer, kardiovaskuläre Mortalität

## **9 Abkürzungsverzeichnis**

Hämodialyse = HD

terminale Niereninsuffizienz = tNI

Kidney Disease: Improving Global Outcome = KDIGO

glomeruläre Filtrationsrate = GFR

Hämofiltration = HF

Hämodiafiltration = HDF

Peritonealdialyse = PD

Pulswellengeschwindigkeit = PWV

systolischer Blutdruck = SBD

diastolischer Blutdruck = DBD

Blutdruck = BD

Augmentationsindex = AIx

PWV, gemessen zwischen der A. carotis communis und der A. femoralis = cf-PWV

European Society of Hypertension = ESH

European Society of Cardiology = ESC

inkrementelles Elastizitätsmodul der A. carotis communis = Einc

kv = kardiovaskulär

Intima-Media Dicke der Karotiden = cIMT

CORD = calcification outcome in renal disease

mittlerer arterieller Blutdruck = MAD

Charlson Komorbiditäten Index = CCI

Nierentransplantation = NTX

24-Stunden-PWV-Messungen = 24h-PWV-Messungen

24-Stunden-Pulswellenanalyse = 24h-PWA

adaptierte Charlson Comorbidity Index = aCCI

Pulswellenanalyse = PWA

loss-to-follow up = LTF

Mittelwert = MW

Standardabweichung = SD

Receiver Operating Characteristic = ROC

Herzinfarkt mit ST-Hebung = STEMI

hazard ratio = HR (Gefährdungsverhältnis)

95% Konfidenzintervall = 95%-KI

## Abkürzungsverzeichnis

ambulantes Blutdrucküberwachung = ABPM

glomeruläre Filtrationsrate = GFR

**10 Danksagung**

Hiermit möchte ich mich bei denen Menschen bedanken, die mich bei der Fertigstellung meiner Doktorarbeit unterstützt haben. Insbesondere möchte ich mich bei meinem Doktorvater PD Dr. Schmaderer, sowie meinen Betreuern Frau Matschkal und PD Dr. Steubl bedanken.

Auch möchte ich mich bei Saskia Wolf und Helena Hock, sowie bei meiner Familie für die Unterstützung während der Erarbeitung meiner Dissertation bedanken.