

# **Die Progression der Pulswellengeschwindigkeit als Marker der Gefäßsteifigkeit in einer Kohorte von chronischen Dialysepatienten**

Moritz Lattermann

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität  
zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Florian Eyer

Prüfer\*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Christoph Schmaderer
2. Priv.-Doz. Dr. Klaus Thürmel

Die Dissertation wurde am 04.09.2023 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 07.02.2024 angenommen.

# INHALTSVERZEICHNIS

---

<b>1.) Einleitung</b> .....	<b>3</b>
1.1 <i>Chronische Nierenerkrankung</i> .....	4
1.1.1 Definition.....	4
1.1.2 Anatomie und Physiologie der Niere .....	5
1.1.3 Pathophysiologie und Zusammenhang der CKD mit Atherosklerose.....	12
1.1.4 Diagnostik.....	16
1.1.5 Therapie .....	18
1.1.6 Dialyseverfahren .....	20
1.1.7 Nierentransplantation.....	22
1.2 <i>Pulswellenanalyse</i> .....	24
1.2.1 Beschreibung der Pulswellenparameter.....	25
1.3 <i>Zielsetzung dieser Arbeit</i> .....	29
<b>2.) Material und Methoden</b> .....	<b>30</b>
2.1 <i>Studienkollektiv</i> .....	30
2.2 <i>Messgerät und Messmethodik</i> .....	31
2.3 <i>Vorbereitung und Ablauf einer Messung im 6-Jahres-Follow-Up</i> .....	33
2.4 <i>Datenerhebung</i> .....	34
2.5 <i>Statistik</i> .....	34
<b>3.) Ergebnisse</b> .....	<b>35</b>
3.1 <i>Kohorte dieser Dissertation</i> .....	35
3.2 <i>Deskriptive Statistik</i> .....	37
3.2.1 Demographische Daten.....	37
3.2.2 Grunderkrankung und kardiovaskuläres Risikoprofil .....	38
3.2.3 Labordaten zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung .....	42
3.2.4 Baseline-Daten der Hämodynamik .....	43
3.2.5 Follow-Up Daten zu Anthropometrie, CCI, Labor und Hämodynamik .....	44
3.3 <i>Auswertung</i> .....	47
3.3.1 Veränderung der Pulswellengeschwindigkeit.....	47
3.3.2 Testung der Gefäßsteifigkeitsparameter nach Unterteilung des Patientenkollektivs in einzelne Gruppen .....	48
3.3.3 6-Jahres-Pulswellengeschwindigkeit .....	50
3.3.4 Differenz der Pulswellengeschwindigkeit zwischen Baseline- und Follow-Up-Erhebung.....	52
<b>4.) Diskussion</b> .....	<b>55</b>
4.1 <i>t-Tests zur Beurteilung der Veränderung der PWV</i> .....	55
4.2 <i>t-Tests zum Vergleich der PWV-Parameter zwischen einzelnen Sub-Gruppen</i> .....	57
4.3 <i>Korrelationsanalysen</i> .....	59
4.3.1 6-J-FU gegen klinische Kenngrößen .....	60
4.3.2 $\Delta$ PWV gegen klinische Kenngrößen .....	61
4.3.3 $\Delta$ PWV gegen das $\Delta$ der klinischen Kenngrößen .....	62
4.4 <i>Schlussfolgerung</i> .....	62
4.5 <i>Einschränkungen der Arbeit</i> .....	65

4.6 Zusammenfassung .....	67
<b>5.) Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>69</b>
<b>6.) Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>70</b>
<b>7.) Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>71</b>
<b>8.) Referenzliste .....</b>	<b>73</b>

## 1.) EINLEITUNG

---

Weltweit steigt die Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz im Endstadium (ESRD) stetig an. Dies liegt zum einen begründet in den sich immer weiter verbessernden Therapieoptionen und zum anderen an dem starken ätiologischen Zusammenhang der Erkrankung zu den zwei häufigsten „Volksleiden“ insbesondere der westlichen Länder, dem arteriellen Hypertonus und dem Diabetes Mellitus, beides Erkrankungen die sich ebenfalls weiter verbreiten (Cheng et al. 2021; Thurlow et al. 2021). In den USA gehört die ESRD nach wie vor zu den zehn häufigsten frühzeitigen Todesursachen (United States Renal Data System 2018). Bei dem Blick auf die Ursachen, die in den jeweiligen Fällen zu dieser Statistik beitragen, fällt auf, dass insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen und Akutereignisse, wie beispielsweise Infektionen dieser Statistik zugrunde liegen (Pippias et al. 2015; Collins 2003). Auch in Deutschland ist die ESRD mit knapp 85.000 Dialysepatienten im Jahr 2016 (Medical Netcare GmbH 2016) ein durchaus volksrelevantes Thema, durch das immer größer werdende Therapiespektrum der Dialyse, sogar mit steigender Tendenz (Liyanage et al. 2015). Mögliche Präventivmaßnahmen bzw. Untersuchungen zur Risikostratifizierung bezüglich Komorbiditäten und Mortalität sollten weiter vorangetrieben werden, denn trotz der Erkenntnis der Todesursachen, sind die dafür verantwortlichen pathophysiologischen Veränderungen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD) noch nicht in ihrer Gesamtheit verstanden.

Zu den Präventivmaßnahmen zählen neben einem gesünderen Lebensstil auch die frühzeitige Detektion möglicher Veränderungen, um so den Start einer Nierenersatztherapie gegebenenfalls weiter hinauszuzögern. Wie bereits in vorherigen Studien gezeigt (Blacher et al. 1999; Ferreira et al. 2017; Blacher et al. 2001; Blacher et al. 2003) ist eine Erhöhung der Pulswellengeschwindigkeit (PWV), als Indikator für fortschreitende Atherosklerose, als einer der unabhängigen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse in einer Kohorte von chronischen Dialysepatienten anzusehen. Ziel dieser Arbeit ist es, die Veränderung dieser PWV im Laufe der Zeit zu quantifizieren, und dadurch zu helfen, ein besseres Verständnis für die hohe kardiovaskuläre Risikoassoziation zu erlangen.

## 1.1 CHRONISCHE NIERENERKRANKUNG

### 1.1.1 Definition

Die Organisation „Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)“ definiert die CKD als eine über mehr als drei Monate bestehende Funktionseinschränkung der Niere, mit einer geschätzten glomerulären Filtration (eGFR)  $\leq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> Körperoberfläche und/oder nachweisbaren Zeichen einer Nierenschädigung (KDIGO 2013).

Diese Nierenschädigung kann laborchemisch aus Blut/Urin, bildmorphologisch oder auch histologisch beispielsweise im Rahmen einer Biopsie festgestellt werden. Zur genaueren Einteilung der Insuffizienz wird außerdem eine gegebenenfalls vorhandene Albuminurie als spezifisches Zeichen einer gestörten Filtration der Nieren herangezogen. Zusammenführend wird die CKD in fünf Stadien eingeteilt:

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m <sup>2</sup> ) Description and range	G1	Normal or high	$\geq 90$			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Abbildung 1: 5 Stadien der chronischen Nierenerkrankung

Grün: geringes Risiko, Gelb: mittleres Risiko, orange: hohes Risiko, rot: sehr hohes Risiko (KDIGO 2013)

Davon abzugrenzen ist das akute Nierenversagen (ANV), dieses wird nicht über die eGFR, sondern über die Urin-Ausscheidung bzw. einen Anstieg des Serum-Kreatinins in einem bestimmten Zeitraum definiert und kann ebenfalls in mehrere Stadien eingeteilt werden. Als wichtigsten Unterschied in der Definition vom ANV im Vergleich zu der der CKD gilt es die akut einsetzende, potentiell reversible Abnahme der Nierenfunktion zu nennen (KDIGO 2013).

### 1.1.2 Anatomie und Physiologie der Niere

Die meisten Bauchorgane des menschlichen Körpers sind vom sogenannten Peritoneum (Bauchfell) überzogen und liegen somit intraperitoneal, hierzu gehören beispielsweise der Magen, große Teile des Dün- und Dickdarms und die Leber. Aufgabe des Peritoneums ist unter anderem die Sezernierung von Peritonealflüssigkeit, welche als „Gleitmittel“ zwischen den einzelnen Organen fungiert. Zusätzlich dient es als eine Art Schutzhülle gegenüber der Umgebung. Die Nieren des menschlichen Körpers sind das einzig paarig angelegte Organ der Bauchhöhle. Sie zählen nicht zu diesen intraperitoneal gelegenen Organen, sie liegen beidseits der Wirbelsäule im Retroperitoneum und sind somit nicht durch das Peritoneum bedeckt. Um trotzdem ausreichend geschützt zu sein, besitzen die Nieren eine Hülle bestehend aus drei Schichten. Die Niere selbst ist eingebettet in eine straffe, bindegewebige Kapsel, die sogenannte „Gerota-Faszie“. Die Capsula adiposa (Fettkapsel), ein Fettgewebkörper aus Baufett, umgibt als nächst außenliegende Schicht die Nieren zusammen mit den kranial aufsitzenden Nebennieren. Das gesamte Konstrukt aus Niere und Nebenniere wird schließlich von der Fascia renalis (Nierenfaszie) umhüllt. Die Niere wiegt im gesunden Zustand ca. 150 Gramm und lässt sich makroskopisch in Nierenparenchym und Nierenhilus unterteilen (Prokop and Galanski 2003). Hilus ist das lateinische Wort für „Stiel“ und beschreibt in der Anatomie den Ein- und Austrittspunkt für Gefäße und andere leitende Strukturen an Organen, beim Menschen v.a. der Lungen und Nieren. Im Falle der Nieren treten also die Arteria und Vena renalis (Nierenarterie und Nierenvene) in das Organ ein und der Ureter (Harnleiter) verlässt die Niere in Richtung Harnblase. Das Nierenparenchym lässt sich weiter unterteilen in Mark (Medulla) und Rinde (Cortex). Das Parenchym bildet mit den sich darin befindenden „Nephronen“ den eigentlichen funktionellen Apparat der Niere, von denen Teile in der Rinde und Teile im Mark liegen. Die beiden Abschnitte sind nicht klar voneinander abzugrenzen, vielmehr gehen sie wie ein Zahnrad ineinander über. Einen großen Teil dieses Nierenmarks machen die sogenannten „Markpyramiden“ aus, die mit ihrer Spitze (Papilla renalis) in Richtung Nierenbecken zeigen, und hier den gebildeten Harn ableiten (Nowack, Birck, and Weinreich 2009).

Der mikroskopische Aufbau der Niere ist, den vielseitigen Funktionen der Niere geschuldet, deutlich komplexer. Wie oben erwähnt sind die „Nephronen“ die für die Aufgaben der Niere verantwortlichen Strukturen. Ein einzelnes Nephron lässt sich weiter unterteilen in Malphigi-Körperchen und Tubulus. Ein Malphigi-Körperchen besteht jeweils aus dem Glomerulus und seiner Kapsel, der sogenannten „Bowman-Kapsel“, dieses bildet den ersten Teil eines Nephrons. Das Blut kommt über die zuführende Arteriole (Vas afferens) als kleinster Ast der A. renalis im Glomerulus an, verzweigt sich daraufhin vielfach, um eine möglichst lange Strecke innerhalb des Glomerulus zu gewährleisten und verlässt es schließlich als abführende Arteriole (Vas efferens). Am unteren Pol der Bowman-Kapsel geht diese in das oben erwähnte Tubulussystem über. Während der Passage durch den Glomerulus findet die Filtration, als eine der Hauptaufgaben der Nieren statt. Die Filtrationsmenge ist variabel je nach aktuellen Bedürfnissen des Körpers und hängt von verschiedenen Faktoren ab, auf die im Folgenden eingegangen wird.

Bei einem gesunden jungen Menschen filtrieren die Nieren pro Minute ca. 120 ml/min/1,73m<sup>2</sup> Körperoberfläche Primärharn. Die renale Perfusion liegt parallel dazu bei ca. 600 ml/min, woraus sich eine Filtrationsfraktion von 0,2 ergibt.

Es existieren drei hauptsächliche Faktoren, von denen die Menge der GFR abhängt, die Durchlässigkeit und Größe der Filtrationsfläche sowie der Druck, mit dem die Filtration angetrieben wird (Pape, Kurtz, and Silbernagl 2018; Deen 2004). Dieser Druck setzt sich wiederum aus verschiedenen Komponenten zusammen. Der Physiologe Carl Ludwig postulierte im Jahre 1824 als erster Wissenschaftler, dass die treibende Kraft der Filtration der Blutdruck sein muss (Ludwig 1824). Innerhalb des Gefäßkonvoluts des Glomerulus besteht der hydrostatische Druck, welcher ursprünglich auf den systemischen Blutdruck aus der Auswurfphase des linken Ventrikels zurückzuführen ist, allerdings bis zu den Kapillaren der Niere von 120 mmHg auf ungefähr 48 mmHg abfällt. Auf der anderen Seite des Endothels steht der weitestgehend konstante Druck innerhalb der Bowman-Kapsel von 13 mmHg, hieraus ergibt sich bereits eine Druckdifferenz ( $\Delta P$ ) von nur noch 35 mmHg. Als dritte Druckkomponente besteht außerdem der onkotische (kolloidosmotische) Druck innerhalb der Arteriole, welcher durch die im Plasma enthaltenen Proteine erzeugt wird. Dieser Druck liegt bei normaler Plasmazusammensetzung bei ca. 25 mmHg und wirkt entgegen des hydrostatischen Drucks, verringert also schlussendlich die Druckdifferenz weiter.

Hieraus ergibt sich folgender Druckgradient:

$$P_{\text{eff}} = P_{\text{kap}} - P_{\text{Bow}} - \pi_{\text{kap}} = 48 - 13 - 25 = \text{ca. } 10\text{mmHg}$$

Ab einem bestimmten Punkt im Glomerulus kommt es demnach zu einem Filtrationsgleichgewicht, bzw. Umkehrpunkt, an dem der onkotische Druck ( $\pi_{\text{kap}}$ ) dem durch den Filtrationsvorgang sinkenden hydrostatischen Druck ( $P_{\text{kap}}$ ) gleicht, dass die Filtration versiegt und das verbliebene Blut entlang des Vas efferens aus dem Glomerulus hinausfließt. Umgekehrt lässt sich also die Filtrationsstrecke und damit auch die Filtrationsmenge erweitern, indem der hydrostatische Druck bzw. der renale Blutfluss (RBF) erhöht wird, weil hierdurch das Filtrationsgleichgewicht erst später erreicht wird (Tucker and Blantz 1977).

Zusätzlich zu dem oben beschriebenen Schema kann die Niere selbst durch Autoregulation die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) beeinflussen und aufrechterhalten. Zu diesem System gehört unter anderem der juxtaglomeruläre Apparat (JGA), bestehend aus der Macula densa, den extraglomerulären Mesangiumzellen und den juxtaglomerulären Zellen selbst (Gekle et al. 2015).

Die Macula densa befindet sich jeweils zwischen einem Glomerulus und einem Stück zugehörigen Tubulus, in welchem es die aktuelle Natrium/Chlorid-Konzentration messen kann. Dadurch gilt der JGA als Teil des sogenannten tubulo-glomerulären Rückkopplungsmechanismus, durch den die GFR anhand der Elektrolytzusammensetzung des sich bereits im Tubulus befindenden Filtrats adaptiert werden kann, um so bei beispielsweise Blutdruckschwankungen, die sich sonst auf die GFR auswirken würden, die Homöostase der Elektrolyte im Gleichgewicht zu halten (Bell, Lapointe, and Peti-Peterdi 2003). Die zu- und abführenden Gefäße eines Glomerulus können außerdem unabhängig vom restlichen systemischen Kreislauf in ihrer Weite reguliert und somit in ihrer Funktion als Widerstandsgefäße verändert werden, wodurch sich die Filtrationsfraktion GFR/RBF (normalerweise 0,2) ändert. Die beiden Widerstände lassen sich sowohl neuronal als auch vor allem hormonell ansteuern, wodurch die GFR unabhängig von dem RBF verändert werden kann.

Kommt es beispielsweise zu einem systemischen Blutdruckabfall (oder umgekehrt) und somit auch zu einem intravasalen Blutdruckabfall der Niere, so dilatieren sich die Vasa afferentes, erhöhen somit den Druck im Gefäßbett und halten den Filtrationsdruck aufrecht (Pape, Kurtz, and Silbernagl 2018).

Neben dem oben beschriebenen Druck und der Fläche der Filtration, ist das dritte Kriterium der GFR die Durchlässigkeit des Filters zwischen Kapillarlumen und dem Raum der Bowman-Kapsel an sich. Das Verständnis des genauen Aufbaus dieses Filters ist erst Mitte des 19. Jahrhunderts mit der Erfindung des Elektronenmikroskops bekannt geworden, hier konnten Wissenschaftler den dreigeschichteten Aufbau der Filtrationsbarriere darstellen (Rhodin 1955).

Die erste Schicht, ausgehend von der Glomerulus-Kapillare, bildet ein gefenstertes Gefäßendothel, mit Poren einer Größe von 50-100 nm. Die Poren sind für die Filterfunktion essentiell, wenngleich die meisten anderen Kapillaren im menschlichen Körper, wie beispielsweise in Skelett-oder Herzmuskulatur ein durchgehendes Endothel haben (Tuma, Duran, and Ley 2008).

Wie fast jedes Gefäß besitzen auch diese Kapillarschlingen zwischen dem intravasalen Raum und dem angrenzenden Gewebe eine Zwischenschicht, die sogenannte Basalmembran, eine wiederum dreischichtige Auflage, bestehend aus Kollagen, Laminin und Nidogen (Haraldsson, Nystrom, and Deen 2008). Zusätzlich sind negativ geladene Glykosaminoglykane in die Membran eingelagert, die in ihrer Funktion als Anionenbarriere anzusehen sind, worauf später nochmals eingegangen wird. Als dritte Schicht steht das viszerale Blatt des Epithels der Bowman-Kapsel ganz außen. Dieses Epithel wird nicht von herkömmlichen Epithelzellen, wie beispielsweise das Darmepithel gebildet, sondern von Podozyten, die ihren Namen den von ihnen ausgehenden langen Fortsätzen verdanken. Diese Podozyten schlingen sich mit Hilfe des Proteins Nephrin (Tryggvason 1999) mit ihren Armen so um die Kapillare, dass nur kleine Schlitzlöcher einer Größe von ca. 15 nm übrigbleiben, die ihrerseits von einer Membran bedeckt sind (Salant 1994). Die Bildung des Primärharns als Ultrafiltrat, bevor dieser in den angrenzenden Tubulusabschnitten weiter adaptiert wird, hängt also insbesondere von Größe und Ladung der zu filtrierenden Moleküle ab. Es gilt je kleiner und positiver ein Molekül ist, desto leichter kann es den Filter passieren, wobei die Größe bei der Frage der Durchlässigkeit vor der Ladung steht (Deen 2004).

Der Cut-Off-Wert der Masse für noch diffusionsfähige Stoffe liegt bei ca. 80 kDa (Kilodalton). Albumin liegt mit einer Masse von 69 kDa somit an der oberen Grenze der Filtrierbarkeit, wird also nur zu einem minimalen Teil ausgeschieden und verbleibt zum Großteil im Körperkreislauf (Pape, Kurtz, and Silbernagl 2018). Hieraus ergibt sich die so hohe Relevanz von Albumin als diagnostisches Kriterium der chronischen Nierenerkrankung, da ein erhöhtes Aufkommen von Albumin im Urin als ein Frühzeichen einer Nierenschädigung, genauer der Filtrationsfunktion der Niere anzusehen ist, wie es bei den allermeisten Ätiologien der CKD zu finden ist (Wiggins 2007).

Wie oben beschrieben, geht die Bowman-Kapsel an ihrem unteren Pol in das Tubulussystem über. Das Tubulussystem lässt sich in verschiedene Abschnitte gliedern, die sich teils in der Rinde, teils im Parenchym der Niere befinden, und schlussendlich über die Sammelrohre, die den Abschluss dieses Systems bilden, im Nierenbecken endet. Ziel des gesamten Tubulussystems ist es, den Primärharn, der in seiner rohen Form noch weitestgehend der Zusammensetzung des Blutplasmas entspricht, über Resorptions- und Sekretionsvorgänge so zu adaptieren, dass weitestgehend keine wichtigen Moleküle verloren, und Abbauprodukte des Körpers ausgeschwemmt werden. Entscheidend hierfür ist der Verlauf der Vasa efferentia nach dem Verlassen des Glomerulus, die sich unmittelbar danach wieder aufzweigen in kleinste Äste, die dann parallel bzw. um die Tubuli herum verlaufen. Durch diesen Verlauf liegen Urin und Blut direkt nebeneinander und die Transportvorgänge können mit kleinstmöglicher zu überwindender Strecke und nötiger Energie vonstatten gehen. Zusätzlich sind die verschiedenen Abschnitte des Systems anatomisch unterschiedlich ausgestattet.

So sind beispielsweise die ersten Zentimeter nach Abgang aus der Kapsel bestückt mit einer sehr hohen Dichte an Mikrovilli, mit dem Ziel der Oberflächenvergrößerung, weil hier in etwa zwei Drittel des Wassers und fast die gesamte Glukose aus dem Primärharn zurück in den Blutkreislauf resorbiert werden. Daneben bildet die Henle-Schleife, die eingeteilt werden kann in einen dünnen absteigenden und einen sehr dicken aufsteigenden Teil, einen weiteren existentiellen Pfeiler der Tubulussystems. Das aufsteigende Stück bildet den Ort der stärksten Rückresorption von Elektrolyten, insbesondere von Natrium, aus dem Primärharn. Hingegen wird Wasser hier nicht aktiv rückresorbiert, sodass hier keine hohe Dichte an Mikrovilli, sondern vielmehr mitochondrienreiche Zellen von großer Bedeutung sind, um die für die Transportvorgänge benötigte Energie bereitzustellen. Im übrigbleibenden distalen Tubulus und den Sammelrohren findet nun die Feinjustierung des Elektrolyt- und Wasserhaushalts statt.

Insbesondere Hormone, wie beispielsweise das antidiuretische Hormon (ADH) aus dem Herzvorhof, entfalten hier ihre Wirkung und sorgen für eine adäquate Ausscheidung (Gekle et al. 2015; Nowack, Birck, and Weinreich 2009).

Neben den Aufgaben der Filtration und Urinproduktion verkörpert die Niere eine Vielzahl unterschiedlicher Hormonfunktionen, die bis heute noch nicht in ihrer Gesamtheit verstanden sind (Melmed and Conn 2005). So betrifft ein Ausfall der Nierenfunktion meist viele Bereiche der Körperphysiologie gleichzeitig, was die Bedeutung einer Nierenersatztherapie bei ESRD-betroffenen Patienten unterstreicht.

Die Aufgaben der Niere lassen sich im Zusammenhang des Hormonhaushalts in mehrere Bereiche unterteilen, den der endokrinen-, den der autokrinen- und zu einem kleinen Teil den der parakrinen Freisetzung. Zusätzlich dient die Niere als Wirkungsort vieler, von anderen Organen produzierter Hormone (Sahay, Kalra, and Bandgar 2012). Zu den wichtigsten endokrin wirkenden Hormonen zählt Renin, Erythropoetin und Calcitriol. Renin selbst ist eigentlich kein Hormon, sondern vielmehr ein proteolytisches Enzym, welches allerdings als Initiator eines der wichtigsten hormonaktivierenden Systeme des Körpers, des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) fungiert. Das RAAS stellt einen wichtigen Bestandteil der mittelfristigen Blutdruck- und Elektrolytregulation des Körpers dar. Über mehrere enzymatische Zwischenschritte in Leber und Lunge bewirkt Renin, welches von Zellen des JGA produziert wird, die Bildung und Freisetzung von Angiotensin II, welches eine stark vasokonstriktorische Wirkung hat. Zusätzlich signalisiert Angiotensin II die Sekretion von Aldosteron aus der Nebenniere und ADH aus dem Herzvorhof, beides sind Hormone, die ebenfalls eine konstriktorische Wirkung haben und außerdem über die verstärkte Rückresorption von Natrium und Wasser im distalen Tubulus und den Sammelrohren die Harnkonzentrierung in Gang setzen, sodass es insgesamt zu einem Flüssigkeitsrückhalt und somit einer Erhöhung des Blutdrucks kommt. Dieser Mechanismus dient daher auch als Angriffspunkt vieler antihypertensiver Pharmakotherapien (Patel et al. 2017).

Zu den das RAAS aktivierenden Stimuli zählen vor allem ein Druckabfall im Vas afferens des Glomerulus, eine erhöhte Sympathikus-Aktivität oder eine zu niedrige Natriumkonzentration entlang des Tubulussystems, als Zeichen einer zu geringen Filtration. Zusätzlich existiert eine positive Rückkopplung innerhalb des Systems, sodass Angiotensin II selbst die weitere Freisetzung von Renin fördert.

Den Stimuli gegenüber stehen die Gegenregulationsmechanismen der Renin-Sekretion, hierzu gehören insbesondere das atriale natriuretische Peptid (ANP), ADH und Botenstoffe wie Prostazykline und Prostaglandine, die beispielsweise im Rahmen einer entzündlichen Infektion freigesetzt werden (Melmed and Conn 2005; Pandit et al. 2011).

Wie oben beschrieben gibt es neben Renin noch zwei weitere wichtige endokrin wirkende Hormone der Niere. Calcitriol ist das Endprodukt des Vitamin-D-Stoffwechsels des Körpers, stellt somit die aktivierte Form des Hormons dar, welches seine Wirkung vor allem im Bereich der Knochenmineralisierung entfaltet. Es entsteht ursprünglich aus einem Abbauprodukt des Cholesterins aus der Leber, dem 7-Dehydroxycholesterin. Dieses wird über mehrere Stationen durch Hydroxylierungen in Haut und Leber schließlich in der Niere in die aktive Form überführt. Durch die Sezernierung von Calcitriol aus den Zellen des proximalen Tubulus kommt es insbesondere in Darm und Niere zur vermehrten Rückresorption von Calcium und Phosphat, beides Stoffe die anschließend durch Osteoblasten zum Knochenaufbau verwendet werden. Somit stellt die Niere sowohl Produzent als auch einen Wirkungsort dieses Hormons dar. Stimuliert wird die Niere vor allem durch das Parathormon, welches von den Nebenschilddrüsen bei zu niedriger Calciumkonzentration im Blut sezerniert wird und seinerseits bereits dafür sorgt, die Konzentration von Calcium im Blut zu erhöhen. Das gebildete Vitamin-D sorgt für eine Hyperplasie der Nebenschilddrüse und somit einer weiteren Erhöhung der Produktion von Parathormon, es besteht also auch hier, ähnlich dem RAAS, ein positiver Rückkopplungsmechanismus, in dem sich die Stimuli gegenseitig verstärken (Holick 2010).

Erythropoetin (EPO) bildet als drittes essentielles Hormon der Niere den wichtigsten Bestandteil der Erythropoese, der Bildung der Erythrozyten. Neben der Niere wird EPO zusätzlich auch im Gehirn, der Leber, der Milz, der Lunge und dem Hoden gebildet, jedoch reicht die Gesamtheit dieser Produktion nicht aus, den EPO-Bedarf bei Patienten mit CKD zu decken, sodass ein Ausfall der Niere meist in einer renalen Anämie resultiert (Jelkmann 2011). In den Fibroblasten an der Basis des proximalen Tubulus im Kortex der Niere gebildet, aktiviert EPO Progenitorzellen im Knochenmark, die sich schließlich über mehrere Vorstufen unter dem Einfluss des Hormons zum Retikulozyten, einer Vorstufe des reifen Erythrozyten differenzieren. Durch die Erhöhung der Zellzahl kann vermehrt Sauerstoff im Blut transportiert werden und so einer Anämie oder einer Sauerstoffmangelversorgung, wie beispielsweise in großer Höhe, entgegengewirkt werden (Pape, Kurtz, and Silbernagl 2018).

Neben den großen, vor allem endokrin wirkenden Hormonen gibt es zusätzlich von der Niere gebildete Mediatoren, die insbesondere eine para- und autokrine Funktion ausüben. Hierzu gehören unter anderem die Prostaglandine und das Kallikrein-Kinin-System, beides Stimuli, die eine Hemmung der renalen Rückresorption von Natrium bewirken, und somit eine vermehrte Wasserausscheidung zur Folge haben. Prostaglandine wirken außerdem vasodilatatorisch und aktivieren weitere gefäßerweiternde Botenstoffe wie beispielsweise Stickstoffmonoxid (Melmed and Conn 2005).

### 1.1.3 Pathophysiologie und Zusammenhang der CKD mit Atherosklerose

Glomeruläre Erkrankungen zählen mit ca. 90 % zu den Hauptätiologien der CKD (Wiggins 2007). Grundsätzlich besteht die chronische Nierenerkrankung pathogenetisch meist aus einer Glomerulosklerose mit einer gestörten Filtrationsfunktion und deren Auswirkungen auf die nachfolgenden Abschnitte des Tubulussystems durch die Aussetzung des Epithels mit einem abnormalen Ultrafiltrat (Matovinovic 2009). Hinzu kommen strukturelle Veränderungen, durch welche die Niere ihren anderen Funktionen, wie beispielsweise der Produktion der oben beschriebenen Hormone nicht mehr nachkommen kann. Die Auslöser der meist zugrundeliegenden Glomerulosklerose sind vielfältig, wobei der arterielle Hypertonus und Diabetes Mellitus II die führenden Ätiologien darstellen (Solini and Ferrannini 2011).

Die Niere als solches ist bereits unter physiologischen Bedingungen extremer Belastung ausgesetzt, was eine hohe Empfindlichkeit gegenüber weiteren Veränderungen suggeriert (Judson et al. 2018).

Mit 1,2 l/min fließt ca. 1/5 des gesamten Herzzeitvolumens (HZV) durch beide Nieren, was somit trotz der relativ kleinen Größe des Organs deutlich mehr ist, als beispielsweise bei Leber oder Gehirn (Gekle et al. 2015). Die so entstehenden hohen Drücke, die wie oben beschrieben der wichtigste Motor für die Filtration darstellen, bedingen eine enorme Belastung für die Kapillaren im Glomerulus. So lässt es sich erklären, dass eine pathologische Erhöhung des Gefäßinnendrucks wie im Falle einer Hypertonus-Erkrankung der führende Risikofaktor für die Entwicklung einer CKD und deren Progredienz ist.

Die chronische Druckerhöhung versucht die Niere anfangs durch die Erhöhung des präglomerulären Widerstands im Rahmen der Eigenregulation zu kompensieren. Hierdurch kann bei zwar sinkendem ERPF/RBF die GFR weiter aufrechterhalten werden, im Laufe der Zeit jedoch folgt durch Hyalinisierung und Sklerose der Gefäßwände ein weiterer Anstieg des intrarenalen Gefäßwiderstands (RVR), mit auf lange Sicht ischämischen Zuständen der Glomerula und nun sinkender GFR. Auf Grund der Ischämie kommt es schließlich zu strukturellen Veränderungen im Aufbau vor allem der Filtrationsbarriere, wodurch diese an Funktion einbüßt, die beispielsweise anhand der daraus resultierenden Albuminurie quantifiziert werden kann. Am Ende der Kaskade steht die komplette Atrophie des Organs (Schmieder, Müller, and Messerli 1991).

Das Urämische Syndrom, also die chronische Nierenerkrankung im Endstadium mit all seinen Folgeerscheinungen, lässt sich in drei unterschiedliche Säulen der Dysfunktion gliedern: Störungen der Flüssigkeit-Elektrolyt-Homöostase und Hormonregulation, Akkumulation von toxischen, normalerweise über die Niere ausgeschiedenen Substanzen und eine progrediente systemische Inflammation, die sich vor allem in den Gefäßen bemerkbar macht (Dietel et al. 2017).

Für das Elektrolyt-Gleichgewicht spielt vor allem Natrium, Kalium und Calcium/Phosphat eine große Rolle. Durch die herabgesetzte Filtration kann es zur vermehrten Anhäufung dieser Moleküle kommen, mit unterschiedlichen Auswirkungen auf den Organismus. Ein zu hohes Natrium führt meist durch seinen „Salzstatus“ zu einer Erhöhung des Extrazellulärvolumens, also einer Erhöhung des intravasalen Flüssigkeitslevels und somit intravasalen Druckes. Die hieraus entstehende arterielle Hypertonie führt wiederum durch atherosklerotische Prozesse zur weiteren Schädigung der Nephronen, sodass ein „Circulus vitiosus“ vorliegt (Aviv 2001).

Kalium hingegen ist häufig in den frühen Stadien nicht direkt von der Insuffizienz betroffen, da es zu großen Teilen sekundär über Aldosteron-vermittelte Mechanismen im distalen Tubulus ausgeschieden wird. Ursache der gestörten Calcium/Phosphat-Ausscheidung ist schlussendlich ein sekundärer Hyperparathyreoidismus. Durch den steigenden Phosphatspiegel kommt es über mehrere Zwischenschritte zur vermehrten Sekretion von Parathormon (PTH) aus der Nebenschilddrüse, mit dem eigentlichen Ziel der verringerten renalen Phosphatresorption bei gleichzeitig vermehrter Calcium-Aufnahme und Calcium-Freisetzung aus dem Knochen, um ein lösliches Calcium/Phosphat-Produkt zu generieren. Hierfür sorgt das PTH für einen Knochenumbau mit vermehrter Freisetzung dieser beiden Komponenten.

Da durch die verringerte GFR die vermehrte Phosphatausscheidung jedoch ausbleibt, bleibt der Stimulus für die Sekretion von PTH erhalten und es kommt durch übermäßigen Knochenabbau zu einer „Osteitis fibrosa cystica“, einer strukturellen Knochen Degeneration mit hämorrhagischen Zysten und Knochenmarksfibrose. Zusätzlich kommt es durch die steigenden Konzentrationen von Calcium/Phosphat zum Ausfällen der beiden als Produkt und zur Ablagerung in Gefäßen und Weichteilgewebe (Dietel et al. 2017).

Studien haben gezeigt, dass erhöhte Konzentrationen von Phosphat und Calcium im Blut mit einer verstärkten Inzidenz von ischämischen kardialen Erkrankungen, wie Koronarsklerose oder linksventrikulärer Hypertrophie einhergehen, sodass also hier einer der Gründe zu liegen scheint für die enorme kardiovaskuläre Risikoassoziation bei CKD-Patienten (Mathew et al. 2008; Kendrick, Kestenbaum, and Chonchol 2011).

Bezüglich des Hormonhaushalts ist insbesondere der Mangel an Erythropoetin (EPO) zu erwähnen, da die hierdurch entstehende Anämie einen weiteren Teil zum kardiovaskulären Risikoprofil der Niereninsuffizienz beiträgt. EPO wird im menschlichen Organismus zu 90% in den peritubulären Fibroblasten der Niere gebildet, die restlichen 10% hauptsächlich in der Leber. Das Hormon ist der wichtigste Induktor der Erythropoese im Knochenmark, sodass eine erniedrigte Konzentration unmittelbar mit einer verminderten Neubildung von roten Blutkörperchen einhergeht (Pape, Kurtz, and Silbernagl 2018).

Durch die progrediente Atrophie der Nieren im Rahmen der CKD entsteht meist bereits in den präterminalen Stadien eine Anämie. Verschiedene hämodynamische Veränderungen treten in Kraft, um der Sauerstoffunterversorgung entgegen zu wirken. Es kommt zu einer generellen Gefäßdilatation und einem Absinken des systemischen Widerstands bzw. zu einer verminderten Nachlast, um das Schlagvolumen zu erhöhen, und hierdurch mehr Sauerstoff in die Peripherie und zu den Organen zu transportieren.

Durch die verminderte Blutviskosität kommt es jedoch gleichzeitig zu einer Erhöhung der Vorlast, hier bedingt durch den Rücktransport von vermehrtem Volumen zurück zum Herzen. Durch die Sauerstoffunterversorgung wird parallel dazu das sympathische Nervensystem aktiviert, um durch eine Erhöhung der Herzfrequenz die relativ erniedrigte Sauerstoffkonzentration pro Herzschlag zu kompensieren.

In der Situation einer chronischen Anämie, wie im Falle der CKD, kommt es schlussendlich zu einer sogenannten „High-output“-Herzinsuffizienz, das Herz erschöpft sich selber, die auf Dauer hochgehaltene Herzarbeit resultiert in einer Volumenbelastung mit sowohl diastolischer als auch systolischer Dysfunktion (Dietel et al. 2017; Rymer and Rao 2018).

Als dritte Säule der Auswirkungen des urämischen Syndroms auf den Organismus gilt es den multifaktoriell bedingten, chronisch inflammatorischen Zustand zu nennen. Als Auslöser lassen sich neben den oben genannten Aspekten, definierte Faktoren beschreiben, die insbesondere durch ihre Zusammenkunft eine globale Entzündungsreaktion begünstigen (Cobo, Lindholm, and Stenvinkel 2018).

Hierzu zählen:

- Fremdmaterial, das im Rahmen der Dialysebehandlung in den menschlichen Körper eingebracht wird, wie beispielsweise Katheter, das automatisch eine Immunreaktion hervorruft
- Vermehrter oxidativer Stress, da durch die Dialyse teilweise auch körpereigene Antioxidantien entfernt werden, die der Immunabwehr dann nicht mehr zur Verfügung stehen, beziehungsweise durch eine streng einzuhaltende Diät dem Körper weniger Antioxidantien wie Vitamin C zugeführt werden
- Eine gestörte Mikroflora im Gastrointestinaltrakt, da durch die metabolischen Veränderungen in der Urämie Bakterienwachstum begünstigt wird
- Durch die herabgesetzte GFR, eine verminderte Ausscheidung von Akute-Phase-Proteinen und Zytokinen, die somit im Körper weitere Immunreaktionen triggern
- „Advanced Glycation Endproducts“ (AGE), Reaktionsprodukte aus Zucker- und Proteinmolekülen, die im Rahmen der CKD vermehrt anfallen und Gefäßendothelschäden hervorrufen

Schlussendlich lässt sich sagen, dass die Kombination aus traditionellen Risikofaktoren, wie dem arteriellen Hypertonus, zusammen mit Dialyse-assoziierten Faktoren, die unter anderen hier genannt sind, die Gefäßalterung und den Prozess der Atherosklerose deutlich beschleunigen. Die erhöhte kardiovaskuläre Mortalität in einer Kohorte von chronischen Dialysepatienten wird hierdurch zu Teilen erklärt, sodass das Ziel dieser Studie, anhand der Progression der PWV eine Risikostratifizierung vorzunehmen, gewährleistet werden kann (Anders, Andersen, and Stecher 2013).

#### 1.1.4 Diagnostik

Die Herausforderung in der Diagnostik der CKD liegt darin, dass insbesondere der Beginn der Erkrankung meist silent verläuft. Erst die weiter fortgeschrittenen Stadien mit der ESRD als letzte Stufe lassen sich anhand klinischer, histologischer und laborchemischer Tests meist eindeutig identifizieren (Dousdampanis, Trigka, and Fourtounas 2012). Des Weiteren lässt sich der mögliche Krankheitswert anhand der Parameter der reinen Definition der CKD nicht eindeutig bestimmen, da beispielsweise ein Patient höheren Alters mit einer reduzierten eGFR nicht unbedingt einer CKD bzw. deren akuter Folgeerscheinungen zugeschrieben werden kann oder gar gefährdet ist, im Laufe der Zeit eine ESRD zu entwickeln, sondern die herabgesetzte Filtrationsrate vielmehr auch einen natürlichen Alterungsprozess des Organs darstellt (Eckardt KU1 et al. 2009; Lindeman, Tobin, and Shock 1985).

So gilt es also genau zwischen verschiedenen Patienten zu differenzieren, wofür insbesondere die Detektion früher Krankheitsstadien und signifikanter Risikoassoziationen von enormer Bedeutung ist. Aktuell zählt die eGFR zusammen mit der Quantifizierung der Albuminurie als Goldstandard in der nicht-invasiven Diagnostik einer CKD. Wie in der Definition beschrieben, kommen der Diagnostik strukturelle Veränderungen hinzu, die sich via Sonographie oder anderen bildgebenden Verfahren erfassen lassen. Zu diesen strukturellen Veränderungen zählen beispielsweise eine verwaschene Mark-Rinden-Grenze, ein insgesamt verschmälertes Rindenanteil des Organs, bis hin zur sogenannten „Schrumpfniere“, einer deutlich verkleinerten und fibrotisch umgebauten Niere als Zeichen einer bereits weit fortgeschrittenen Erkrankung (Gewin, Zent, and Pozzi 2017; Lindeman and Goldman 1986).

Die eGFR kann anhand der Clearance von bestimmten Stoffen im Blut des Organismus berechnet werden. Zwischen Beginn der Bildung des Ultrafiltrats im Glomerulus und der Ausscheidung über den Harn kommt es im gesamten Tubulussystem an verschiedenen Stellen zur Adaptierung des Filtrats, damit keine essentiellen Stoffe verloren und keine toxischen Stoffe im Organismus erhalten werden. Dies geschieht über Filtration, Sekretion, Resorption und den Auf- und Abbau von Stoffwechselprodukten innerhalb der Tubuli. Damit das Ergebnis der Clearance auf eine bestimmte Filtrationsrate übertragen werden kann, muss der zur Berechnung gewählte Stoff bestimmte Kriterien erfüllen: Er muss frei filtriert werden und darf, wenn möglich, während der Passage keinerlei Veränderung seiner Konzentration unterliegen (Pape, Kurtz, and Silbernagl 2018).

Hierfür kommen sowohl körperfremde, exogen zugeführte Stoffe wie Inulin, oder das im Klinikalltag hauptsächlich verwendete Kreatinin, ein Abbauprodukt des Muskelstoffwechsels, infrage. Grundsätzlich müsste man über einen bestimmten Zeitraum regelmäßig Blut und Urin auf die Konzentration des gewählten Stoffes untersuchen, was allerdings mit einem enormen Aufwand verbunden wäre. Cockcroft und Gault haben daher 1976 eine Formel (CGF) entwickelt, mit der die GFR zwar leicht überschätzt, aber doch ausreichend genau allein aus der Plasmakonzentration kalkuliert werden kann (Dousdampanis, Trigka, and Fourtounas 2012; Cockcroft and Gault 1976).

Bis heute wurden diverse abgewandelte Formen dieser Formel entwickelt, die beispielsweise zusätzlich die Hautfarbe als Indikator für eine andere Zusammensetzung der Muskelmasse miteinbeziehen, oder die Parameter der Formel unterschiedlich gewichten (Levey et al. 1999; Levey et al. 2009). Hierbei zeigte sich insbesondere in der Patientengruppe > 60 Jahre eine genauere Abschätzung der GFR, was bei dem stetig älter werdenden Patientengut immer weiter an Relevanz gewinnt, sodass die CGF inzwischen kaum noch verwendet wird (Garg et al. 2004; Lamb et al. 2005). Neben der GFR-Bestimmung fällt außerdem als laborchemischer Parameter die Schwere der Albuminurie in die Diagnostik der CKD. Jüngere Studien haben gezeigt, dass eine Albuminurie sogar eine deutlich größere Relevanz hat, als eine alleinige Verminderung der eGFR, und als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer ESRD anzusehen ist (Hemmelgarn et al. 2010).

Neben Albumin gibt es weitere Proteine, die zwar nicht direkt in die Definition einer CKD eingehen, aber dennoch einen potenziell vorhandenen Nierenschaden anzeigen, wie beispielsweise im Tubulussystem. Die Einteilung der verschiedenen Proteine erfolgt anhand der Größe und dem jeweiligen Bildungsort bzw. Vorkommen der Proteine im Organismus. Es gilt allerdings zu beachten, dass eine signifikante Albuminurie in anderen, möglicherweise physiologischen Zuständen vorkommen kann, wie beispielsweise Schwangerschaft oder starker körperlicher Belastung (Levey, Becker, and Inker 2015). Zusätzlich gilt insbesondere eine Mikroalbuminurie auch als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität als Zeichen einer endothelialen Dysfunktion (Hillege et al. 2001).

Daher sollte eine isolierte Albumin-Erhöhung im Urin, ohne Nachweis einer Nierenparenchymschädigung insbesondere bei älteren Patienten vorsichtig betrachtet werden, eine Koinzidenz allerdings umso mehr einer relevanten CKD zugeordnet, und womöglich eine frühzeitige Therapie angestrebt werden (Dousdampanis, Trigka, and Fourtounas 2012). Neben der GFR und der Albumin-Ausscheidung gilt es außerdem alle der physiologischen Funktion der Niere zugehörigen Hormone und wichtigsten Elektrolyte wie Natrium und Kalium laborchemisch zu bestimmen, um unabhängig von der statistischen Einteilung der Krankheit in Stadien einen Überblick über die aktuelle Funktionsfähigkeit des Organs zu erlangen.

### 1.1.5 Therapie

Die chronische Nierenerkrankung lässt sich grundsätzlich nicht heilen, der Fokus liegt vielmehr auf der Prävention einer möglichen Progression bis hin zur ESRD, wo die einzig zielführende Therapieoption in der Hämodialyse besteht. Durch den signifikanten Zusammenhang mit anderen chronischen Erkrankungen, insbesondere kardiovaskulärer Genese, sollte eine adäquate Therapie der CKD immer auch eine Minimierung von traditionellen Risikofaktoren beinhalten (Go et al. 2004). Abhängig von der Ätiologie der Erkrankung gibt es verschieden wirksame Therapieansätze, wobei bestimmte Säulen in der Therapieplanung essenziell sind. Hierzu zählen insbesondere der Blutdruck, die Glucosekonzentration im Blut sowie die Kontrolle der Albuminurie (Lambers Heerspink and de Zeeuw 2013).

Die Zieldrücke des systemischen Blutdrucks im Rahmen der CKD-Therapie wurden in diversen Studien thematisiert, weil bis heute Uneinigkeit darüber herrscht, ob die empfohlene Blutdruckeinstellung der der allgemeinen Bevölkerung mit  $< 140/90$  mmHg gleichen sollte, oder sich eine striktere Einstellung auf  $< 130/80$  mmHg oder sogar  $< 120/80$  mmHg als sinnvoll erweist, wobei zu niedrige Werte zwar das kardiovaskuläre System schützen, gleichzeitig aber die renale Funktion wiederum einschränken (Group et al. 2015).

Die Medikation mit Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1 (AT1)-Antagonisten haben sich als essenzielle Bausteine der medikamentösen Therapie herausgestellt (Lewis et al. 1993; Jafar et al. 2001).

Beide Medikamentengruppen zielen darauf ab, das RAAS in seiner Funktion zu hemmen, wodurch sie sowohl eine antihypertensive, als auch eine antifibrotische Wirkung zeigen, entsprechend sowohl der renale Filter im Glomerulus besser geschützt werden kann, als auch eine Regulation des systemischen Blutdrucks erfolgt (Nishiyama and Abe 2006). Insbesondere Patienten mit einer stark ausgeprägten Albuminurie, einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Progression der Erkrankung, profitieren von einer engeren Blutdruckeinstellung mit einem Rückgang der Proteinurie, wobei die GFR selbst proportional zur Blutdrucksenkung weiter abfällt, sodass aktuell die Empfehlung bei 130/80 mmHg liegt (Turner et al. 2012; Mann et al. 2008).

Neben dem Blutdruck spielt die Glucose-Konzentration im Blut eine wesentliche Rolle, sowohl in der Entstehung der CKD mit Diabetes Mellitus als führende Ursache, aber auch in der Progression, da ein erhöhter Blutzuckerspiegel eine Albuminurie weiter fördert (Group et al. 2011; Perkovic et al. 2013). Die von der KDIGO empfohlene Blutzucker-Einstellung liegt in den aktuellen Leitlinien bei einem HbA1c < 7,0 % (KDIGO 2013), wobei hierfür verschiedene Medikamente zur Verfügung stehen. Neben der klassischen Insulin-Therapie und Metformin, sind vor allem Dipeptidylpeptidase-4 (DPP4)-Inhibitoren, welche die Insulin-Freisetzung im Pankreas fördern und gleichzeitig die Glukagon-Sekretion hemmen, sowie SGLT2 (Sodium dependent glucose co-transporter 2)-Inhibitoren, die zu einer vermehrten Glukoseausscheidung über die Nieren führen, Teil aktueller Studien (Cooper et al. 2015; Bailey et al. 2010).

Neben diesen drei großen Säulen der medikamentösen Therapie gilt es zusätzlich die je nach Stadium der Erkrankung die fehlenden, normalerweise von der Niere produzierten Hormone, wie Vitamin-D oder EPO zu substituieren und den Elektrolythaushalt anzupassen. Ebenso ist auf eine „nierenfreundliche“ Diät zu achten. Hierzu zählt insbesondere eine phosphat- und kaliumarme Ernährung, da es im Falle der Insuffizienz sonst zur Akkumulation dieser Stoffe kommt. Außerdem wird eine eher restriktive Eiweißzufuhr empfohlen, da diese einen Effekt auf das Ausmaß der Albuminurie und den Blutdruck hat (Rysz et al. 2017).

Im Stadium der ESRD angekommen gilt es zu entscheiden, inwiefern eine Dialysetherapie dem Patienten in der aktuellen Situation helfen kann, bzw. eine Intensivierung der konservativen Therapie eine Alternativoption darstellt. Hierbei kommt es insbesondere auf das Alter und Begleiterkrankungen an, mit einem besonderen Augenmerk auf kardiovaskuläre Komorbiditäten, da die Initialisierung einer Dialysetherapie eine große körperliche und psychische Belastung bedeuten kann (Murtagh et al. 2007).

Fällt die Entscheidung auf Verfahren der Nierenersatztherapie so sollte diese allerdings frühzeitig, das heißt insbesondere vor dem Eintreten urämischer Symptome begonnen werden. Die europäische Kommission gibt klare Empfehlungen, in welchen Situationen eine Dialysetherapie unmittelbar begonnen werden sollte, hierzu zählen neben der Urämie auch eine zunehmende Verschlechterung des Ernährungszustandes oder eine nicht mehr beherrschbare Hypervolämie (James Tattersall et al. 2011)

### 1.1.6 Dialyseverfahren

Je nach Stadium der chronischen oder auch akuten Nierenerkrankung kann eine Dialysetherapie von Nöten sein. Für die Dialyse stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, die sowohl technisch starke Variationen aufweisen als auch unterschiedliche Zielsetzungen verfolgen. Durch die weltweit gute Verfügbarkeit der Therapie konnte das Leben vieler im Endstadium der Niereninsuffizienz erkrankten Patienten verlängert werden (O'Connor and Corcoran 2012). Welches Verfahren für welche Patientengruppe geeignet ist, muss individuell anhand der gegebenen Rahmenbedingungen entschieden werden, und kann nicht pauschalisiert werden.

In Deutschland befanden sich im Jahr 2016 circa 85.000 Patientin unter chronischer Dialysetherapie (Medical Netcare GmbH 2016). Alle Dialyseverfahren zielen darauf ab, die verloren gegangene Nierenfunktion künstlich zu ersetzen, das heißt insbesondere die Entgiftung und Ausscheidung von überschüssiger Flüssigkeit aus dem Blut. Um für eine Dialysetherapie geeignet zu sein, müssen bestimmte Kriterien erfüllt, beziehungsweise definierte pathologische Zustände beim Patienten vorhanden sein. Zu diesen Kriterien zählen alle Symptome, die auf eine Urämie deuten, eine Hyperkaliämie, die nicht anderweitig therapierbar ist, eine allgemeine Hypervolämie, eine therapierefraktäre Azidose, eine hämorrhagische Diathese, sowie eine  $GFR < 10 \text{ ml/min/1,73m}$  (James Tattersall et al. 2011).

Die Wahl des Verfahrens hängt unter anderem von den persönlichen Vorlieben und dem Alltag des Patienten ab. Das Prinzip der Reinigung beruht meist auf Diffusion, das heißt zwischen zwei Medien existiert eine semipermeable Membran, durch die Stoffe entlang ihres Konzentrationsgefälles hindurch diffundieren können. Im Falle der Dialyse sind diese zwei Medien auf der einen Seite das Blut des Körpers und auf der anderen Seite der Membran das Dialysat, eine Flüssigkeit, die abhängig von den Zielen der Dialyse eine definierte Zusammensetzung der Moleküle beinhaltet.

Die das Dialysat definierenden Moleküle sind Kalium, Natrium, Calcium, Glukose und Bikarbonat. Die unterschiedlichen Konzentrationen der zu filtrierenden Stoffe auf beiden Seiten bedingen den Stoffaustausch. Bei der klassischen Hämodialyse hängt die Transportrate von drei Hauptkriterien ab, dem Konzentrationsunterschied des zu filtrierenden Stoffes zwischen beiden Medien, der Größe der Membranporen und von dem Massentransferkoeffizient der Membran. Letzterer setzt sich zusammen aus der Größe des Moleküls, Dicke der Membran und den Flussbedingungen auf beiden Seiten. Grundsätzlich gilt, je kleiner das Molekül, desto einfacher kann es filtriert werden (Elliott 2000).

Wie oben beschrieben gilt eine allgemeine Hypervolämie im Kreislauf ebenfalls als eine der Hauptindikation für eine Dialysebehandlung (James Tattersall et al. 2011). Um derart große Flüssigkeitsmengen dem Körper zu entziehen reicht die Diffusion nicht aus, sodass neben der diffusiven Reinigung das Prinzip der Ultrafiltration zum Tragen kommt. Durch Erhöhung des hydrostatischen Druckes auf der „Blutseite“ oder Erhöhung des Soges auf der „Dialysatseite“, vergrößert sich die Druckdifferenz der beiden Medien, sodass Wasser in Richtung des niedrigeren Druckes fließt. Hierdurch können dem Körper mehrere Liter Wasser pro Dialysesitzung entzogen werden. Gleichzeitig entsteht hierdurch ein osmotischer Sog, wodurch lösliche Moleküle passiv mit dem filtrierten Wasser ausgeschwemmt werden, die Konvektion („solvent drag“) (Misra 2008).

Bedingt durch die Effektivität von Diffusion und Ultrafiltration macht man sich häufig eine Kombination der beiden Verfahren zu Nutze, die sogenannte Hämodiafiltration (HDF).

Zusätzlich zur klassischen Dialyse, die meist in dafür vorgesehenen Zentren abläuft, gibt es die Möglichkeit der Peritonealdialyse. Diese kann meist von den Patienten selbst durchgeführt werden, wodurch dieses Verfahren allerdings nur für ein bestimmtes Patientengut geeignet ist, da ein hohes Maß an Selbstständigkeit und technischem Verständnis von Nöten ist. Die Reinigung basiert auf denselben Prinzipien, wie bei der Hämodialyse, nur dass die semipermeable Membran hier nicht durch einen synthetischen Filter, sondern durch das Peritoneum selbst gestellt ist. Auch hier stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung, die allerdings nicht Teil dieser Arbeit sind, und somit hier nicht weiter ausgeführt werden (Andreoli and Totoli 2020).

Die Dosis einer einzelnen Dialyse wird in Deutschland anhand der fraktionierten Harnstoffclearance pro Zeit (KT/V) bemessen, sowie an bestimmte Patientencharakteristika, wie Nierenrestfunktion, diätische Eiweißaufnahme und wichtige Begleiterkrankungen angepasst. Die empfohlene Dosis für eine adäquate Dialysebehandlung liegt bei einer Harnstoffclearance von ca. 60-70% und einem KT/V von  $> 1,2$ , wobei es zu beachten gilt, dass kombinierte Verfahren wie die Hämodiafiltration oder bestimmte metabolische Zustände, wie beispielsweise eine Azidose, die empfohlene Dosis, wie oben beschrieben verändern (Dietel et al. 2017).

Studien haben gezeigt, dass bei langsamer und dafür längerer Dialyse die besten Ergebnisse erzielt werden können. Insbesondere Komplikationen, wie eine häufig zu beobachtende Hypotonie durch zu großen Volumenentzug können hierdurch minimiert werden (Mc Causland, Brunelli, and Waikar 2013).

### 1.1.7 Nierentransplantation

Die effektivste aller Behandlungen der chronischen Nierenerkrankung im Endstadium stellt die Nierentransplantation dar (Garcia-Garcia, Harden, and Chapman 2012). 1954 wurde in den USA die erste erfolgreiche Transplantation zwischen zwei eineiigen Zwillingen durchgeführt (Tan and Merchant 2019). Seither stellt die Weiterentwicklung und auch die Zugangsmöglichkeit zu dieser Therapieoption für verschiedene soziale Schichten einen großen Aspekt der Wissenschaft dar. Durch die stete Verbesserung der immunsuppressiven Therapien nach einer erfolgreichen Transplantation werden heutzutage je nach Art der Transplantation 1-Jahres-Überlebensraten von bis zu 95% erreicht, 10-Jahres-Überlebensraten liegen bei ca. 70% (Murray 2011).

Die besten Erfolgchancen existieren im Rahmen einer Lebendspende. Hierbei wird einem passenden Spender eine der beiden gesunden Nieren nach entsprechender klinischer Untersuchung, insbesondere laborchemischer Testungen der Blutgruppe, des humanen Leukozyten-Antigen (HLA) und Crossmatch-Tests entnommen und dem Akzeptor implantiert. Lebendspenden machen ca.  $\frac{1}{3}$  (36%) aller Nierentransplantationen aus (WHO-ONT 2018). Neben der Lebendspende existiert die Möglichkeit der Kadaverspende, wobei diese weiter unterteilt werden kann in die Spende eines hirntoten Patienten und die eines herztoten Patienten.

Der entscheidende Unterschied besteht in der noch aktiven Blutzirkulation bei Feststellung eines Hirntods und der damit verbundenen weiterhin gegebenen Versorgung der zu spendenden Niere. Zwar ist der Aufwand und dementsprechend die Kosten für die Transplantation von herztoten Patienten enorm, da eine rasche Entnahme und Verarbeitung des Organs essentiell sind, jedoch zeigt sich bei adäquater Umsetzung eine ähnlich hohe Erfolgsrate, wie bei Spenden eines hirntoten Patienten. Zudem könnten die Transplantationsraten um ca. 1/3 erhöht werden (Cho et al. 1998; Andrews 2002).

Allen Transplantationsarten gemein ist das operative Verfahren. Im Rahmen einer Lebendspende erfolgt die Nephrektomie meist laparoskopisch. Bei einer Kadaverspende erfolgt diese meist offen-operativ. Die A. renalis, V. renalis und der Ureter in seiner vollen Länge werden identifiziert und samt der Niere bzw. bei Kadaverspenden ggf. beiden Nieren entnommen. Das Organ wird zunächst konserviert in einer Flüssigkeit mit Nährstoffen, Kolloiden, Puffern und Antioxidantien, um die Niere vor folgeschweren Schäden der Ischämie zu schützen. Zudem werden leitende Strukturen auf Schäden untersucht. Nach entsprechender Vorbereitung des Akzeptors wird die Niere extraperitoneal in die Fossa iliaca, meist rechtsseitig eingesetzt und an das Gefäßsystem angeschlossen. Zudem erfolgt eine Ureteroneozystostomie um einen adäquaten Urinabfluss zu gewährleisten (Anglicheau et al. 2019; Chen et al. 2019).

## 1.2 PULSWELLENANALYSE

---

Heutzutage gilt die arterielle Steifigkeit als eine der Hauptdeterminanten des systolischen arteriellen Blutdrucks und der sich weiternden Blutdruckamplitude. Zudem ist bekannt, dass ein pathologisch veränderter Blutdruck als einer der Hauptrisikofaktoren für kardiovaskuläre Komplikationen, wie beispielsweise Linksherzversagen oder atherosklerotische Prozesse der Gefäße anzusehen ist, sodass sich die Pulswellenanalyse für das Ziel dieser Studie, einer kardiovaskulären Risikostratifizierung für chronische Dialysepatienten, besonders gut eignet (O'Rourke et al. 2002). Ende des 19. Jahrhunderts wurden die ersten Versuche der tonometrischen Aufzeichnungen einer Pulswelle unternommen. Der Franzose Étienne-Jules Marey entwickelte im Jahre 1860 einen Sphygmographen, mit dem er in der Lage war, pulsatile Veränderungen an der A. radialis zu visualisieren.

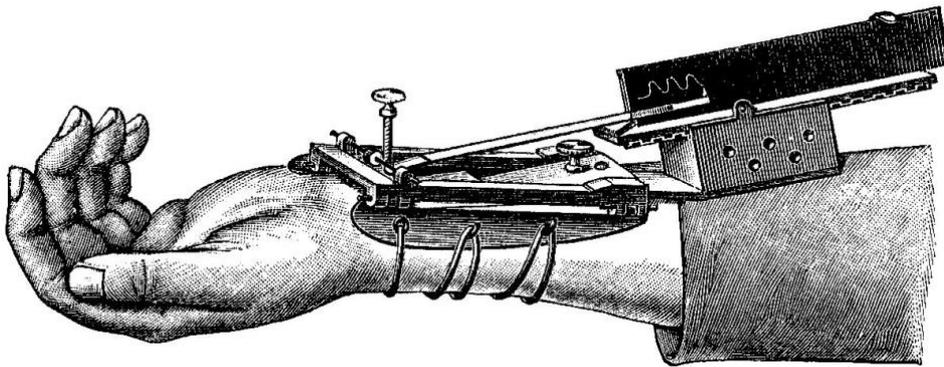


Abbildung 3: Sphygmograph von Marey (Marey 1860)

Eine kleine Metallplatte liegt flach auf der zu untersuchenden Arterie, sie dient als Registriereinheit der pulsatilen Bewegung des Gefäßes. Die Metallplatte selbst ist über einen Schreibhebel mit der Schreibplattform verbunden, welcher an seinem anderen Ende mit Tinte bedeckt ist. Die kontinuierlichen Pulsationen der Arterie werden nun auf der Schreibeinheit dokumentiert (Marey 1860).

Aufbauend auf dieser Idee wurden bis heute verschiedene Messmethoden der Pulswelle entwickelt, wobei sich neben der invasiven Methode der intraarteriellen Messung vor allem nicht-invasive Verfahren durchgesetzt haben, wozu unter anderen der Mobil-O-Graph zählt, der in dieser Arbeit verwendet wird (Van Bortel et al. 2012).

### 1.2.1 Beschreibung der Pulswellenparameter

Eine jede Pulswelle beginnt mit der Systole, dem Auswurf eines definierten Blutvolumens aus dem Herzen. Von hier verläuft sie über die großen, herznahen Gefäße bis in die Peripherie in kleinste Arteriolen, um die Versorgung der Organe zu gewährleisten. Um der kontinuierlichen Versorgung der Organe, aber auch des Herzens selber gerecht zu werden, ist es entscheidend, dass der pulsatile Blutfluss im Rahmen eines einzelnen Herzschlages in einen kontinuierlichen Blutfluss umgewandelt wird. Hierzu sind die einzelnen Gefäßabschnitte mit einer unterschiedlichen Zusammensetzung der Wandstruktur ausgestattet. Insgesamt nimmt der Durchmesser von herznahen Gefäßen hin in die Peripherie ab, wobei die Gefäßsteifigkeit, aufgrund abnehmender Anzahl elastischer Fasern, deutlich zunimmt, sodass sich ein zentraler Blutdruck von einem peripheren Blutdruck unterscheiden lässt. Die Aorta erfüllt durch ihre Windkesselfunktion eine der wichtigsten Aufgaben für den kontinuierlichen Blutfluss. Durch die verhältnismäßig große Anzahl an elastischen Fasern wird in jeder Systole ein Teil der Energie einer Pulswelle gespeichert, die während der Diastole weiter in die Peripherie geleitet wird. Hierdurch werden außerdem extreme Blutdruckspitzen in der Systole vermieden bzw. in der Diastole ein genügend hohes Druckniveau aufrecht erhalten, um die Herzkranzgefäße während dieser Phase mit ausreichend Blut zu versorgen (Gekle et al. 2015; Salvi 2016).

Die PWV stellt die Geschwindigkeit dar, mit der die Pulswelle vom Herzen in die Peripherie gelangt (Middeke 2013). Durch die oben beschriebene Heterogenität der Gefäßwände, fließt das Blut in den einzelnen Abschnitten unterschiedlich schnell. Bei zunehmender Gefäßsteifigkeit nimmt die Geschwindigkeit beim Gesunden von 4-5m/s in der Aorta bis 8-9m/s in der Peripherie zu (Safar, Mourad, et al. 2002). Diese inverse Beziehung zwischen PWV und Dehnbarkeit der Arterien wurde erstmals 1922 von Bramwell & Hill anhand der Moens Korteweg Gleichung beschrieben (JC and AV 1922):

$$PWV = \sqrt{\frac{Eh}{2pR}}$$

(E ist der Young's modulus der Arterienwand, h ist ihre Dicke, p entspricht der Dichte des Blutes und R steht für den Gefäßradius am Ende der Diastole)

Durch den sich hin zur Peripherie steigenden Gefäßwiderstand und die Vielzahl an Gefäßbifurkationen, insbesondere der kleineren Arterien und Arteriolen, die eine jede Pulswelle auf ihrem Weg durchläuft, wird ein Teil der initialen Pulswelle reflektiert. Dieser Teil läuft daraufhin retrograd zurück in Richtung Herz, sodass eine einzelne, arterielle Pulswelle stets die Summe aus antegrader und reflektierter Welle abbildet. Durch die am Herzen ankommende, reflektierte Welle wird herznah zusätzlich ein verlängertes Druckplateau gebildet, welches die oben beschriebene Versorgung der Koronarien in der Diastole weiter unterstützt (Pape, Kurtz, and Silbernagl 2018; Salvi 2016).

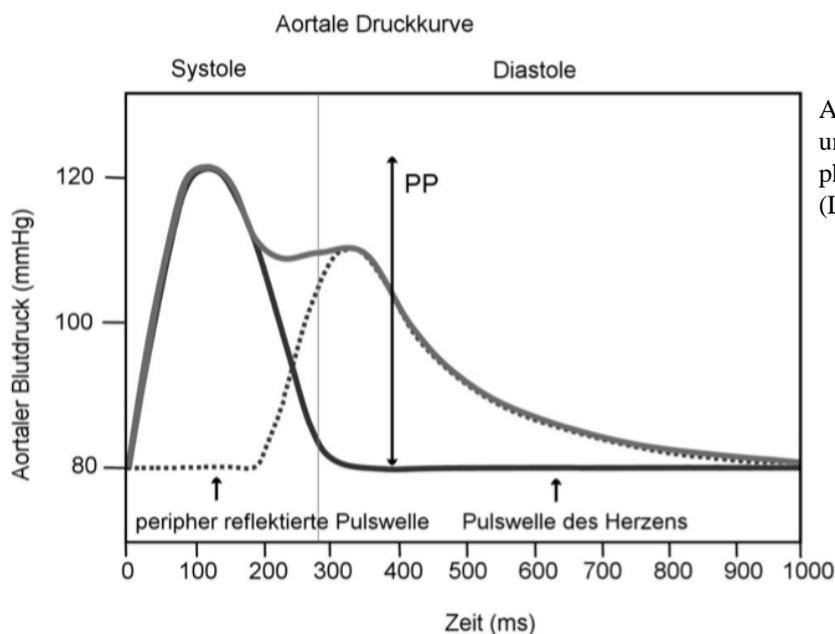


Abbildung 4: Kompositum aus antegrader und reflektierter Druckwelle im physiologischen Zustand, PP=Pulsdruck (Luetkens 2012)

Auch in der Peripherie besteht eine Pulswelle jeweils aus antegrader und retrograder Komponente. Durch die steigende Gefäßsteifigkeit jedoch trifft die reflektierte Pulswelle hier bereits noch in der Systole auf die initial ausgeworfene Welle, sodass es hier anstelle eines diastolischen Druckplateaus, wie in der Aorta, zu einem verstärkten systolischen Druck kommt, dies wird Pulsdruckamplifikation genannt. Dieser Vorgang spiegelt sich auch in einer unterschiedlichen Form der peripheren Pulswelle im Vergleich zur aortalen Pulswelle wieder (Hashimoto and Ito 2010).

Studien haben gezeigt, dass sowohl der zentrale als auch der periphere Blutdruck entscheidender prognostischer Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Folgeerkrankungen zu sein scheint (Rahman et al. 2018; Roman et al. 2007).

Im Rahmen einer ESRD und der daraus resultierenden Atherosklerose verlieren die Gefäße kontinuierlich ihre elastischen Eigenschaften. Es kommt zum strukturellen Umbau, der sich insbesondere auf die herznahen Gefäße wie die Aorta auswirkt, da hier durch den physiologisch hohen Anteil an elastischen Fasern die größte Veränderung möglich ist (Frangos, Gahtan, and Sumpio 1999).

Wie oben beschrieben, erreicht unter physiologischen Umständen die reflektierte Pulswelle das Herz in der frühen Diastole und greift somit in die Koronarversorgung mit ein. Durch eine verminderte Anzahl elastischer Fasern fließt das Blut in den zentralen Gefäßen schneller, sodass die reflektierte Welle nun, ähnlich wie peripher, bereits in der späten Systole auf das Herz trifft. Hieraus ergeben sich gravierende Folgen in der Hämodynamik:

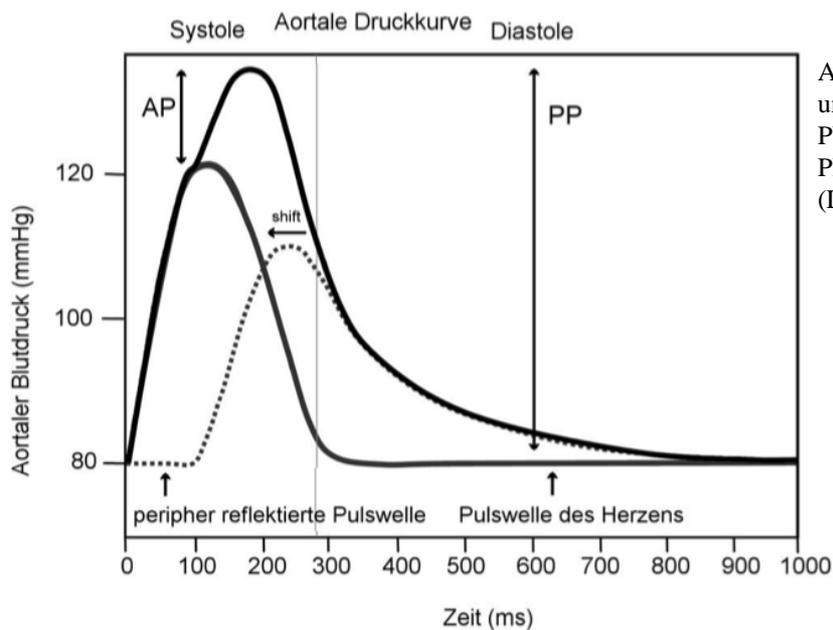


Abbildung 5: Kompositum aus antegrader und reflektierter Pulswelle bei erhöhter PWV, AP=Augmentationsdruck, PP=Pulsdruck (Luetkens 2012)

Anstatt wie zuvor, summieren sich nun antegrade und retrograde Pulswelle, es kommt zu einer Erhöhung des systolischen Blutdrucks (SBP), bei gleichzeitig sinkendem diastolischen Blutdruck (DBP) (O'Rourke, Pauca, and Jiang 2001). Durch den erhöhten systolischen Druck, Augmentationsdruck genannt, erhöht sich die Nachlast, das heißt das Herz muss gegen einen steigenden Druck pumpen, es kommt zu einer Muskelhypertrophie des linken Ventrikels. Der niedrigere diastolische Druck verhindert eine ausreichende Koronarversorgung (Safar, Levy, and Struijker-Boudier 2003).

Zudem existiert in diesem Konstrukt ein sich selbst verstärkender Prozess, da durch den erhöhten Druck im Gefäßsystem weitere Endothelschäden provoziert werden, die wiederum zu vermehrten Pulswellenreflexionen führen, wodurch wiederum der Druck weiter steigt.

Eine pathologische Erhöhung der Pulswellengeschwindigkeit hängt also unmittelbar mit einer kardialen und vaskulären Mehrbelastung zusammen, sodass die periphere PWV-Messung eine adäquate Methode der kardiovaskulären Risikostratifizierung zu sein scheint (Blacher et al. 1999; Ferreira et al. 2017; Matschkal et al. 2019; Laurent et al. 2006).

### 1.3 ZIELSETZUNG DIESER ARBEIT

---

Primäres Ziel dieser Arbeit ist es, die Veränderung der Pulswellengeschwindigkeit im Laufe der Zeit zu quantifizieren, und dadurch zu helfen, ein besseres Verständnis für die hohe kardiovaskuläre Risikoassoziation einer Kohorte aus chronischen Dialysepatienten zu erlangen. Denn trotz ausgedehnter Therapie-Optionen ist die chronische Niereninsuffizienz im Endstadium eine nicht heilbare Erkrankung, die mit hohen Mortalitätsraten insbesondere durch kardiovaskuläre Ereignisse einhergeht (Pippias et al. 2015). Es sollte also das Ziel sein, die oben beschriebenen Veränderungen des Gefäßsystems und die daraus resultierenden Folgen auf das Herz anhand der PWV besser zu verstehen, um bspw. in Zukunft ambulante Verlaufsmessungen der PWV bei bestimmten Patientengruppen einzuführen.

Als sekundäres Ziel dieser Arbeit gilt es, mögliche Assoziationen einer PWV-Veränderung im Laufe der Zeit mit anderen Parametern aufzudecken. Im Falle von konkreten Einflussgrößen auf die PWV, wie beispielsweise Laborparameter oder dem Gewicht, könnte ggf. die supportive Therapie dieser Patientengruppe verbessert und hierdurch ein morbiditätsärmeres Leben gewährleistet werden.

Es gibt inzwischen eine Vielzahl an verschiedenen Möglichkeiten der Messung der PWV, wobei die cf-PWV (carotid-femoral PWV) aktuell den Goldstandard der Bestimmung darstellt (Van Bortel et al. 2012). Da diese Methode zwar sehr genau, jedoch mit großem Aufwand insbesondere bei großen Studienpopulationen verbunden ist, wird für diese Arbeit die PWV bei allen Patienten standardisiert mittels Mobil-O-Graph gemessen. Wichtige Kriterien für die Auswahl der technischen Hilfsmittel zur Bestimmung der PWV waren eine einfache Durchführbarkeit in der klinischen Praxis, somit eine nicht-invasive Messmethodik, eine hohe Sensitivität und Spezifität, sowie eine gewisse Kosteneffizienz, welche eine Anwendung bei zahlreichen Patienten erlaubt (Schmaderer et al. 2016; Wassertheurer et al. 2010).

Zur Untersuchung dieser Fragestellung wurden insgesamt 171 Patientinnen und Patienten, die über einen Zeitraum von 6 Jahren beobachtet wurden hinsichtlich der PWV und anderer wichtiger klinischer Kenngrößen der Nephrologie und der Dialyse untersucht.

## 2.) MATERIAL UND METHODEN

---

### 2.1 STUDIENKOLLEKTIV

---

Die untersuchten Probanden dieser Arbeit sind allesamt Teil der Kohorte der ISAR-Studie. Diese Studie ist eine prospektive Quer-und Longitudinalstudie mit dem Ziel der Verbesserung der kardiovaskulären und auch nicht-kardiovaskulären Risikostratifizierung in einer Kohorte von chronischen Dialysepatienten und der damit einhergehenden Verbesserung der Vorhersage für kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Events. Hierfür wurden insgesamt 519 Patienten aus Dialysezentren in München und der Umgebung in die Studie eingeschlossen. Zu diesen Zentren gehören: *Klinikum rechts der Isar, Nierenzentrum24* in Bogenhausen und Neuperlach, *Kfh-Nierenzentrum* Giesing, Harlaching, Schwabing, Weißenburg, Neuried, Oberschleißheim, Unterhaching, Dillingen, Altötting und Elsenheim, *Dialyse im Zentrum (DiZ)* München-Sendling und München-Solln, *Dialysezentrum München Nord* am Frankfurter Ring, sowie *Praxen Dr. Braun* in Dingolfing. Die Probanden wurden bei Studieneinschluss hinsichtlich verschiedener Parameter zur Bestimmung des kardiovaskulären Risikoprofils untersucht. Hierzu gehörte neben den klassischen Determinanten wie Elektrokardiographie (EKG)-und Blutdruckmessungen auch eine retinale Netzhautanalyse (RVA), eine Pulswellenanalyse (PWA) und die PWV-Messung.

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Alter <math>\geq</math> 18 Jahre</li><li>- Dialysezeit <math>\geq</math> 90 Tage</li><li>- Zustimmung für mindestens eine technische Untersuchung (EKG, BP, RVA)</li><li>- Einverständniserklärung</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Chronische Infektion</li><li>- Schwangerschaft</li><li>- Maligne Erkrankung mit einer Lebenserwartung <math>&lt;</math> 24 Monaten</li></ul>

Tabelle 1: Ein-und Ausschlusskriterien für das Studienkollektiv, EKG=Elektrokardiographie, BP=Blutdruck, RVA= retinale Netzhautanalyse

Zusätzlich zu den technischen Untersuchungen wurden außerdem Laborberichte, Dialyseprotokolle, Medikamentenpläne sowie Daten über die Anzahl von Hospitalisierungen und gegebenenfalls eintretender Mortalität, insbesondere kardiovaskulärer und infektiöser Genese, erhoben. Die Nachbeobachtungsperiode erstreckte sich über einen Zeitraum von insgesamt 72 Monaten (6 Jahre). Die Studie wurde durch das Ethikkomitee der Technischen Universität München und das Ethikkomitee des Bundeslandes Bayern geprüft und zugelassen.

## 2.2 MESSGERÄT UND MESSMETHODIK

---

Die einzelnen Messungen wurden in allen Dialysezentren mit denselben Geräten vom Typ *Mobil-O-Graph 24h PWA-Monitor* der Firma I.E.M. (Stolberg, Deutschland) durchgeführt. Neben dem Gerät standen Manschetten in den Größen S (20-24cm), M (24-32cm), L (32-38cm) und XL (38-55cm) zur Verfügung, die für die fachgerechte Messung von Nöten waren, sowie ein Maßband zum Messen des Oberarmumfangs. Für die Auswertung der Messungen wurde die aktuelle Software (*HMS Version 5.1*) benötigt, die nach entsprechender Anfrage beim Anbieter zur Verfügung gestellt wurde.



Abbildung 6: Mobil-O-Graph mit Manschette Größe M (I.E.M.)

Der Mobil-O-Graph vereint mehrere Funktionen gleichzeitig. Neben der klassischen Langzeit-Blutdruckmessung zeichnet das Gerät zusätzlich Pulswellen auf, die sich später mit Hilfe der Software analysieren lassen. Hierdurch ist es möglich, Rückschlüsse auf den aktuellen Gefäßstatus, bzw. dem Grad der Atherosklerose zu erhalten.

Grundlage für die Messung stellt eine oszillometrische Messmethode dar. Durch Sensoren in der Manschette ist es dem Gerät möglich, Schwingungen, die ein Gefäß im Laufe einer Systole durch das Entlangwandern der Pulswelle erlebt, aufzuzeichnen, um diese sekundär in einen zeitlichen Zusammenhang zu setzen. Hierfür besteht pro Patienten jeder Messzyklus aus zwei direkt aufeinander folgenden Sequenzen. In einer ersten Messung wird der systolische und auch diastolische Blutdruck ähnlich einer klassischen, automatisierten Druckmessung ermittelt. Dies ist nötig, um in einer zweiten Messung das optimale Druckniveau-den Druck der Diastole-einzustellen, da hier die oszillometrischen Ausschläge der Gefäße am deutlichsten messbar sind. Nachdem das Gerät den diastolischen Druck des jeweiligen Patienten ermittelt und erneut eingestellt hat, werden 10 aufeinander folgende Pulswellen aufgenommen und gemittelt. Dies dient der Minimierung von möglichen Messfehlern und Artefakten.

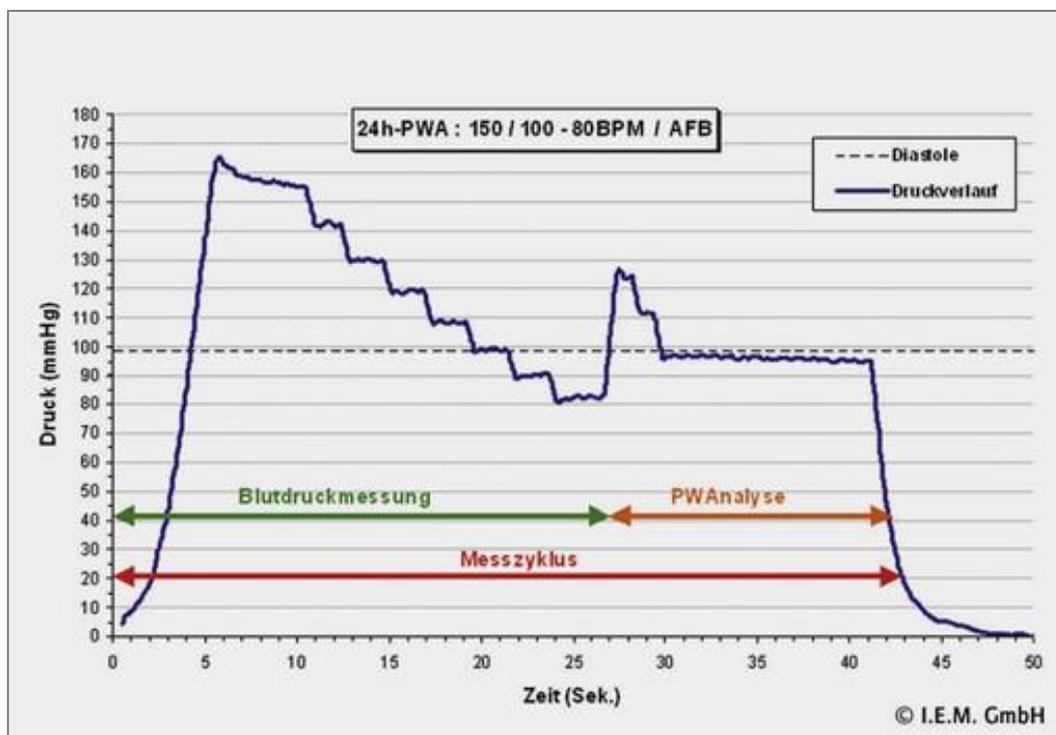


Abbildung 7: Messvorgang des Mobil-O-Graphen (I.E.M.)

Die nun generierte periphere Pulswelle wird anhand einer Transferfunktion (ARC-Solver-Methode, Austrian Institute of Technology, Vienna, Austria) durch die oben genannte Software in eine zentrale, aortale Pulswelle übersetzt. Hierfür werden zusätzlich Angaben zu Alter, Körpergröße, Gewicht und Geschlecht benötigt, die vor jeder Messung anamnestiziert wurden.

Mit Hilfe der beiden nun generierten Pulscurven ist es der Software außerdem möglich, weitere Gefäßfunktionsparameter, wie den mittleren arteriellen Blutdruck, Pulsdruck, Amplifikationsdruck und Amplifikationsindex zu berechnen.

### 2.3 VORBEREITUNG UND ABLAUF EINER MESSUNG IM 6-JAHRES-FOLLOW-UP

---

Die Studienteilnehmer wurden gebeten, am Tag der Messung ca. 30 Minuten vor Beginn der eigentlichen Dialyse sich im Zentrum einzufinden, um eine prädialytische Messung der PWV zu gewährleisten. Die Planung hierfür erfolgte entweder telefonisch oder persönlich vor Ort. Vor Beginn einer jeden Messung wurde der Patient bezüglich Namen, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht, Geburtsdatum sowie dem Raucherstatus anamnestiziert, anschließend wurde der Mobil-O-Graph mithilfe der mitgelieferten Software neu kalibriert. Die Kalibrierung beinhaltete insbesondere die Festlegung des gewünschten Messprotokolls, in diesem Fall eine Gesamtlänge von 20 Minuten mit Messintervallen von jeweils 2 Minuten, sodass am Ende 10 valide Pulswellen erfasst werden, die für die weitere Analyse zur Verfügung stehen. Vor dem Anlegen des Geräts wurde mit Hilfe des Maßbandes der Oberarmumfang des Patienten gemessen, um die passende Manschettengröße zu wählen. Die Manschette wurde dann, ähnlich der klassischen Blutdruckmanschette, wenige Zentimeter oberhalb der linken Ellenbeuge angelegt, sodass der aufgedruckte Pfeil der Manschette auf die wahrscheinliche Position der A. brachialis zeigte. Anders als bei der klassischen Druckmessung galt es hier allerdings zu beachten, dass der Druckschlauch nicht unterhalb, sondern oberhalb der Manschette hinausragt, um ein optimales Messergebnis zu erhalten. Nun konnte die Manschette mit dem Mobil-O-Graphen verbunden, und die Messung durch manuelle Auslösung gestartet werden. Die Messung erfolgte im Liegen, nach vorheriger Ruhezeit von ca. 5 Minuten, um die Werte durch vorherige Belastung nicht zu verfälschen.

Die Patienten wurden aufgefordert, während dem gesamten Messzeitraum die Arme möglichst entspannt neben sich zu legen und so wenig wie möglich zu sprechen, auch hier mit dem Ziel des optimalen und störungsfreien Testergebnisses.

Nach Ablauf der 20 Minuten wurde die Messung gestoppt und die Manschette abgenommen, sodass der Patient sich auf seine bevorstehende Dialyse vorbereiten konnte.

## 2.4 DATENERHEBUNG

---

Die Erhebung relevanter klinischer Daten, wie beispielsweise Laborparametern oder Medikamentenplänen erfolgte mit Hilfe der Patientenakten. Zudem wurden Dialyseschemata der einzelnen Probanden untersucht, welche von den jeweiligen Dialysezentren bereitgestellt wurden.

## 2.5 STATISTIK

---

Die Aufbereitung der Daten, sowie die statistische Bearbeitung erfolgte mit Microsoft Excel 2010 und dem Statistikprogramm SSPS<sup>®</sup> 27.0.1 (IBM, Somers, USA). Als Signifikanzniveau wurde  $\alpha=0,05$  festgelegt, ab einem  $\alpha < 0,01$  galt das Ergebnis als hoch-signifikant. Kontinuierliche Variablen wurden auf eine Normalverteilung hin getestet. Hierzu wurden sowohl statistische Testverfahren wie der Shapiro-Wilk-Test, als auch graphische Darstellungen anhand von Q-Q-Plots und Histogrammen angewandt. Die Darstellung der Patientencharakteristika erfolgte abhängig des jeweiligen Verteilungsmusters. Kategorische Variablen wurden anhand der absoluten Häufigkeit beschrieben. Demographische Daten wurden anhand von Kreisdiagrammen gezeigt. Parametrische Variablen wurden je nach Verteilung anhand des Mittelwertes ( $\pm$  Standardabweichung) bzw. anhand des Medians (mit 25. und 75. Perzentile) gezeigt. Die graphische Darstellung wurde mit Hilfe von Boxplots vorgenommen. In den Boxen wurden der Medianwert (50. Perzentil) sowie der Bereich zwischen dem 25. und 75. Perzentil veranschaulicht. Die T-Balken entsprechen dem kleinsten und größten Wert, wenn diese keine Ausreißer oder Extremwerte sind. Als Ausreißer wurden Werte mit einem Kreis dargestellt. Im Falle eines Mittelwertvergleichs wurde für normalverteilte Variablen mit dem t-Test für verbundene Stichproben, bzw. mit dem t-Test für unabhängige Stichproben gerechnet. Um auf eine Varianzgleichheit zu testen wurde der F-Test angewandt. Korrelationsanalysen wurden für parametrisch verteilte Variablen mittels Pearsons Maßkorrelationskoeffizient gerechnet. Die Koeffizienten können Werte zwischen -1 und +1 (jeweils optimale negative oder positive Korrelation) annehmen.

### 3.) ERGEBNISSE

---

#### 3.1 KOHORTE DIESER DISSERTATION

---

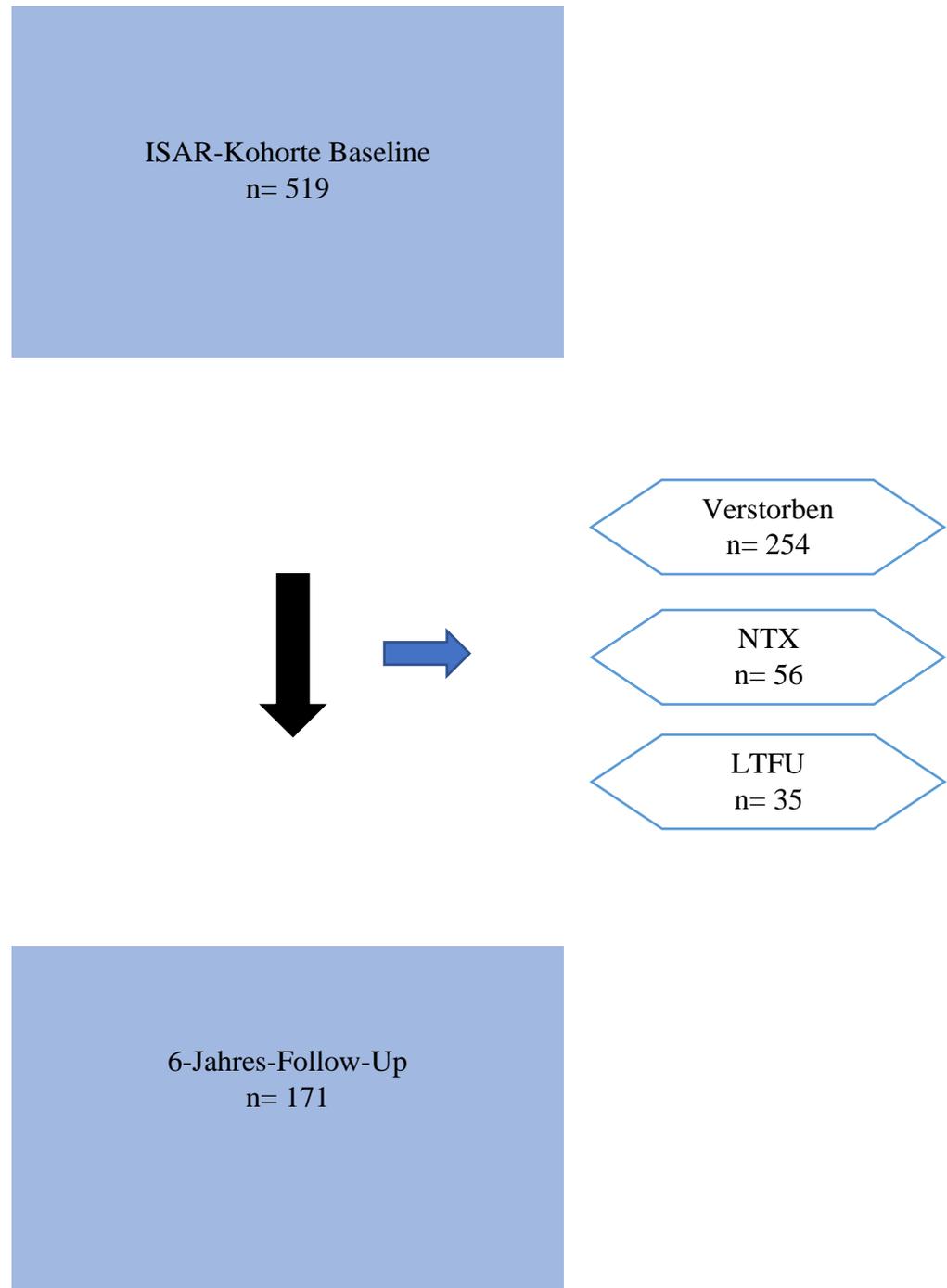


Abbildung 8: Flussdiagramm zur Darstellung der Entwicklung des Kollektivs dieser Dissertation (NTX= Nierentransplantation, LTFU= loss to follow up)

Die ISAR-Studie rekrutierte im Zeitraum vom 28.04.2010 bis zum 14.12.2013 in den oben genannten Dialysezentren in und um München insgesamt 519 Patientinnen und Patienten.

171 Probanden (32,9 %) konnten zum Zeitpunkt des 6-Jahres-Follow-Up erneut untersucht und befragt werden. Zu diesem Zeitpunkt waren 254 Patienten (48,9 %) verstorben. 56 (10,8 %) Teilnehmer unterzogen sich einer Nierentransplantation und wurden somit aus der Studie ausgeschlossen. Als loss-to-follow-up wurden insgesamt 35 (6,7 %) Patientinnen und Patienten eingestuft. Hierzu zählten Gründe wie ein Umzug an einen anderen Ort außerhalb Münchens, ein Wechsel des Dialysezentrums innerhalb der Stadt zu einem Zentrum, welches nicht Teil dieser Studie war, eine Verweigerung von weiteren Messungen, oder ein unbekannter Status.

Die nachuntersuchten 171 Probanden konnten allerdings nicht alle in die Kohorte dieser Dissertation eingeschlossen werden aus dem Grund, dass hierfür zwingend 2 Messungen der PWV zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung und zum Zeitpunkt des 6-Jahres-Follow-Up nötig waren. 14 Patienten unterzogen sich keiner Baseline-Messung, insgesamt 52 Patienten keiner Follow-Up-Messung, sodass von den 171 Teilnehmern lediglich 105 Teil dieser Arbeit sind.

Im Folgenden werden die Basischarakteristika dieser Teilnehmer und Teilnehmerinnen dargestellt.

## 3.2 DESKRIPTIVE STATISTIK

### 3.2.1 Demographische Daten

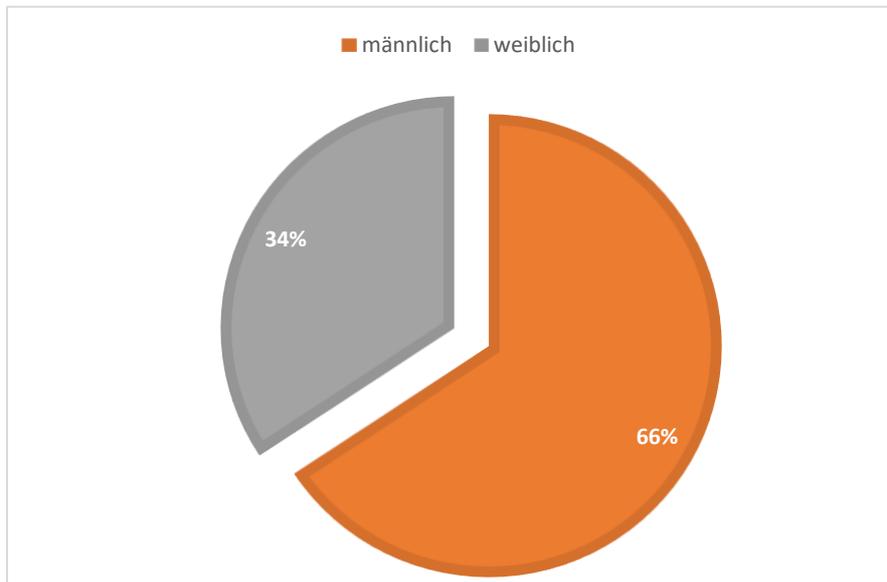


Abbildung 9: Kreisdiagramm der Geschlechtsverteilung des Studienkollektivs

Von den insgesamt 105 untersuchten Patientin waren 66 % (69) männlich und 34 % (36) weiblich. Das Durchschnittsalter bei Studieneintritt betrug 61,2 Jahre (SD 14,3). Der jüngste Patient war 24,9 Jahre alt, der älteste 90,1 Jahre.

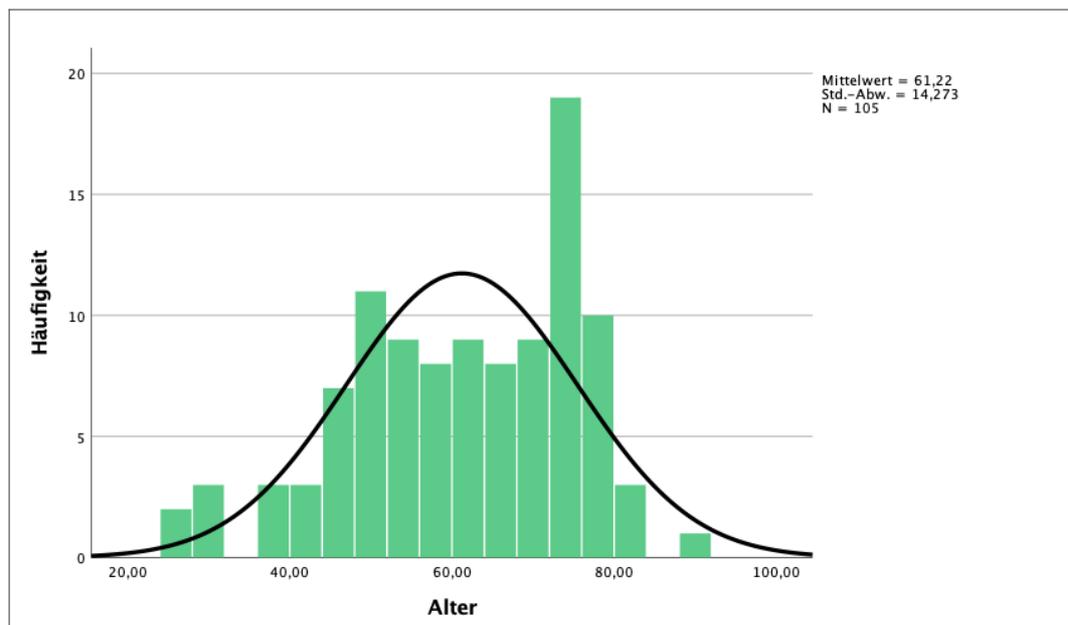


Abbildung 10: Histogramm zur Altersverteilung des Studienkollektivs

Die durchschnittliche Körpergröße der Probanden betrug  $1,71 \text{ m} \pm 0,09$ , das mediane Gewicht betrug  $74,0 \text{ kg}$  (66,0; 90,0). Hieraus ergibt sich im Median ein BMI von  $25,53 \text{ kg/m}^2$  (22,67; 29,01). Somit leidet der durchschnittliche Patient dieses Kollektivs unter Übergewicht (Purnell 2000).

		Geschlecht		
		männlich	weiblich	Gesamt
Größe (m)	<i>MW ± SD</i>	$1,75 \pm 0,07$	$1,63 \pm 0,07$	$1,71 \pm 0,09$
Gewicht (kg)	<i>Median (25.P; 75.P)</i>	76,50 (68,0; 90,0)	69,75 (61,5; 83,25)	74,00 (66,0; 90,0)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	<i>Median (25.P; 75.P)</i>	25,43 (22,44; 28,72)	25,74 (23,98; 31,75)	25,53 (22,67; 29,01)

Tabelle 2: Anthropometrische Daten zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung

### 3.2.2 Grunderkrankung und kardiovaskuläres Risikoprofil

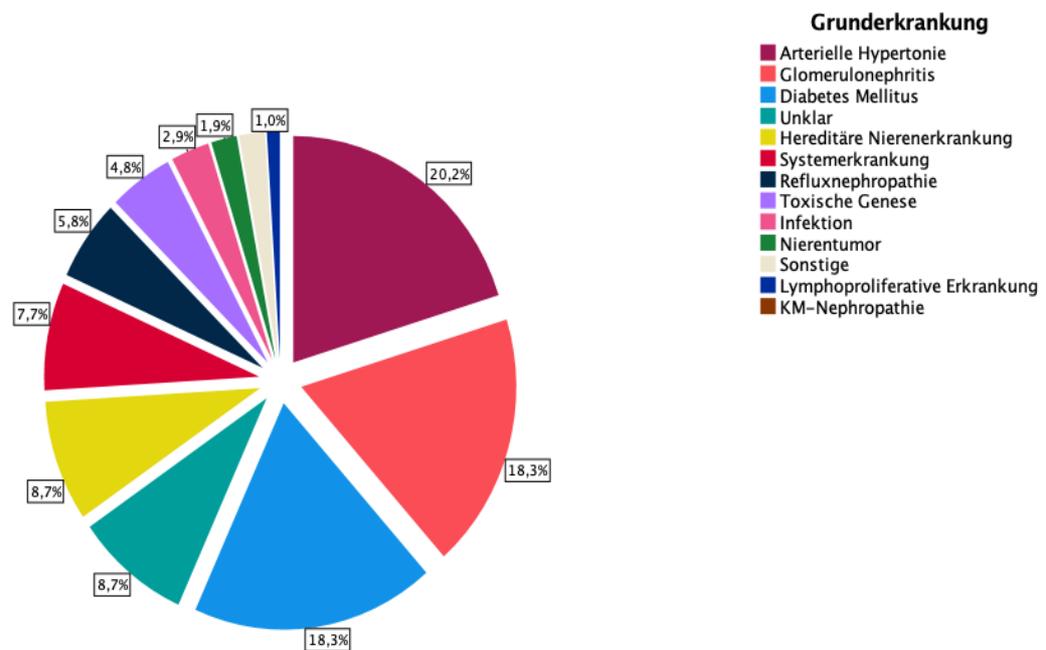


Abbildung 11: Zugrundeliegende Erkrankungen der Dialysepflichtigkeit

Mit 20,2 % ist die arterielle Hypertonie die am häufigsten vorkommende Grunderkrankung der Kohorte, gefolgt von der Glomerulonephritis (18,3 %) sowie dem Diabetes Mellitus (18,3 %). Eine genauere Unterteilung der Glomerulonephritis wird an dieser Stelle nicht unternommen. Bei 8,7 % der Patientin ist die genaue Ursache der chronischen Niereninsuffizienz nicht endgültig zu eruieren. Ebenfalls 8,7 % der Patientinnen und Patienten litten unter einer hereditären Nierenerkrankung. Hierzu zählten die autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD), die autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD), das Alport-Syndrom, das hereditäre nephrotische Syndrom, das atypische hämolytische urämische Syndrom, die hereditäre fokal-segmentale Glomerulosklerose, das Bardet-Bierdl-Syndrom, die Zystinose, Morbus Fabry, die tubuläre Sklerose, das von-Hippel-Lindau-Syndrom, die Markschwammniere und das Nagel-Patella-Syndrom. 7,7 % der zugrundeliegenden Erkrankungen bilden Systemerkrankungen wie beispielsweise Morbus Wegener. Infektionen sind mit 2,9 % als seltene Ursache zu betrachten. Weitere seltene Ursachen der chronischen Dialysepflichtigkeit in dem hier untersuchten Kollektiv bilden Nierentumore (2,9 %) oder beispielsweise lymphoproliferative Erkrankungen (1,0 %). Neben der Grunderkrankung wurden die Patienten der Studie zusätzlich anhand des modifizierten CCI (Charlson-Comorbidity-Index) und der Anzahl der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren charakterisiert.

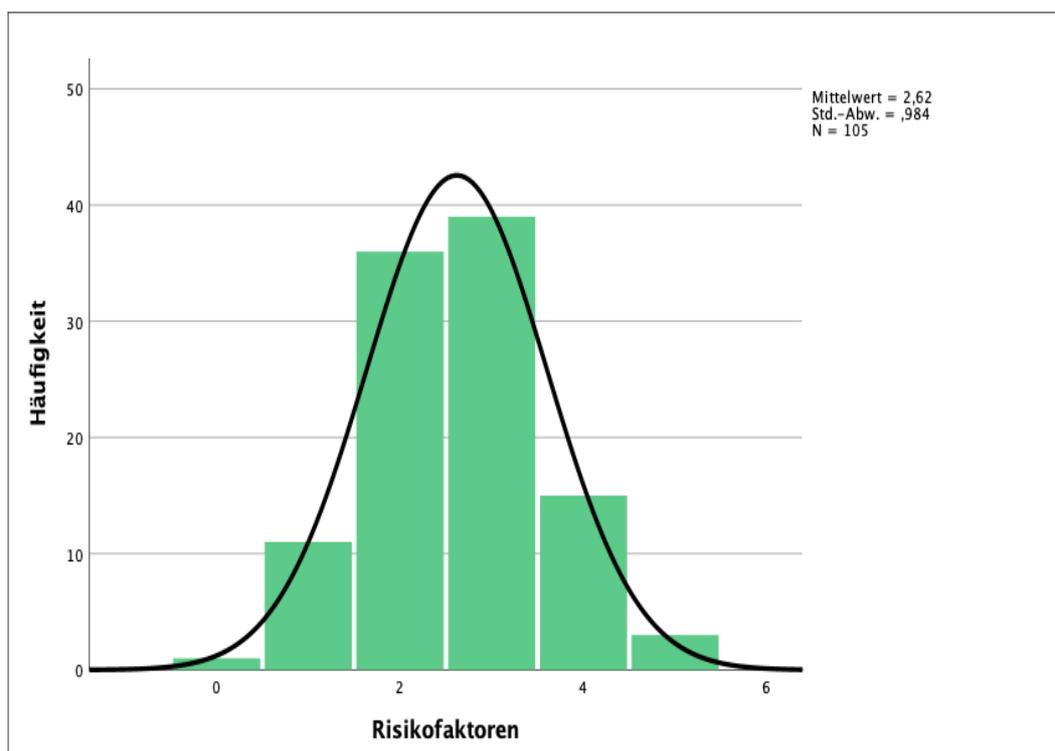


Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren

Zu den klassischen Risikofaktoren gehören die arterielle Hypertonie, die Hypercholesterinämie, der Diabetes Mellitus, Adipositas und der Nikotinabusus. Passend zu der häufigsten Ätiologie der chronischen Niereninsuffizienz in unserem Kollektiv findet sich bei 93,3 % der Patienten eine arterielle Hypertonie, gefolgt von der Hypercholesterinämie mit 63,0 %. Übergewicht zeigte sich ebenfalls mit 56,2 % analog dem oben beschriebenen BMI von 25,53 (kg/m<sup>2</sup>) sehr häufig. Einen Diabetes Mellitus (Typ I und II, bzw. steroidinduziert) wiesen insgesamt 32,4 % auf, gefolgt von einem Nikotinabusus mit 20,0 % der Patienten. Als Nikotinabusus gilt sowohl ein aktiver Konsum als auch ein Rauchstopp innerhalb der letzten 5 Jahre. Insgesamt wiesen 88,5 % der Probanden zwei oder mehr Risikofaktoren auf.

Der CCI dient dazu, verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren zu bewerten und zu einem Score zusammenzufassen. Ursprünglich wurde der CCI entwickelt zur Analyse und Berechnung eines Mortalitätsrisikos im Krankenhaus, unabhängig einer nephrologischen Grunderkrankung. Es zeigt sich, dass der Effekt der einzelnen Komorbiditäten auf das Gesamtüberleben sich unterscheidet zwischen der allgemeinen Bevölkerung und einer Kohorte von ESRD-Patienten. Daher wurde ein modifizierter CCI-Index (aCCI) anhand der *Centers for Medicare & Medicaid (CMS) ESRD database* entwickelt, der die Grunderkrankung, die zur Niereninsuffizienz führte, die wie oben beschrieben meist gleichzeitig eine Komorbidität darstellt, besser in den Score einordnet. Unterschiedliche Morbiditäten werden verschieden stark gewertet: Herzinsuffizienz (3 Punkte), transitorisch ischämische Attacke (TIA)/periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)/chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)/gastrointestinale Blutung/Herzrhythmusstörungen/andere Herzerkrankung/Lebererkrankung/Malignom (2 Punkte), koronare Herzkrankheit/Diabetes Mellitus (1 Punkt) (Liu et al. 2010; van Manen et al. 2002).

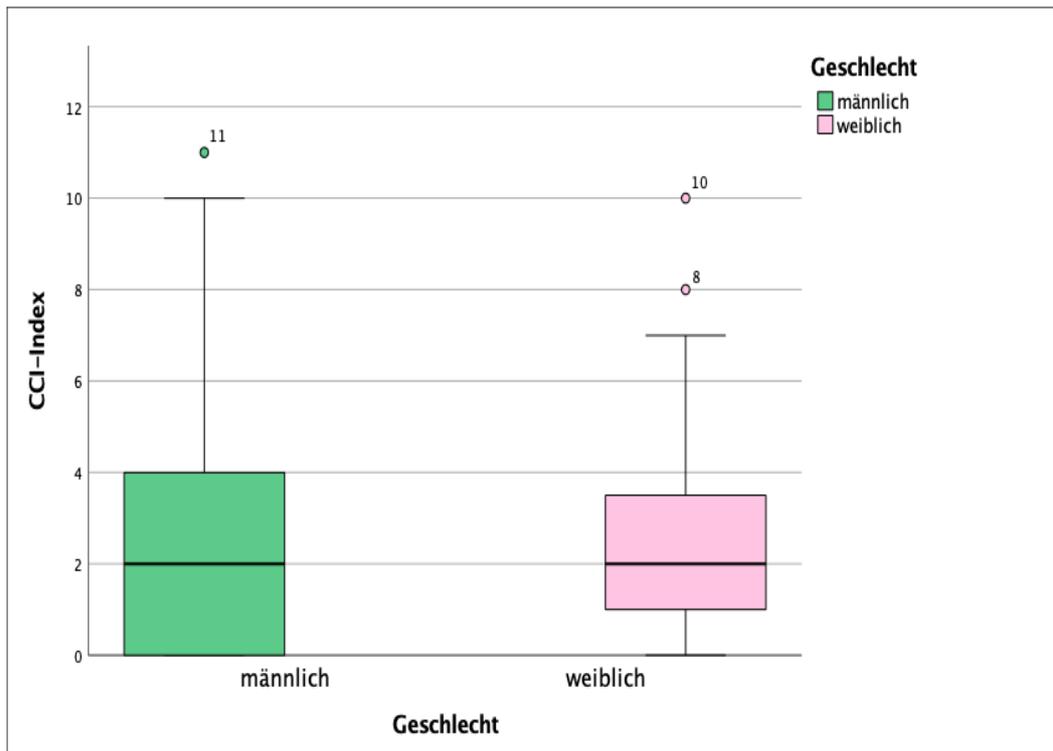


Abbildung 13: Boxplot des CCI-Index aufgeteilt nach dem Geschlecht zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung

Wie in Abbildung 15 dargestellt findet sich im Median ein CCI-Index von 2 (1; 4). Über die Hälfte (58,1 %) der Probanden haben einen CCI-Index von 2 oder kleiner, 23,8 % haben gar einen Score von 0. Bei beiden Geschlechtern gibt es einige wenige Ausreißer mit Indices von 10 bzw. 11. Insgesamt haben lediglich 7,7 % der Patienten verteilt auf beide Geschlechter einen Score von 8 oder höher.

### 3.2.3 Labordaten zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung

		Geschlecht		
		männlich	weiblich	Gesamt
Kreatinin (mg/dl)	<i>MW ± SD</i>	8,880 ± 2,721	8,424 ± 2,545	8,724 ± 2.658
Natrium (mmol/l)	<i>Median (25.P; 75.P)</i>	139 (138; 141)	139 (137; 141)	139 (137; 141)
Kalium (mmol/l)	<i>MW ± SD</i>	5,308 ± 0,755	5,307 ± 0,835	5,308 ± 0,779
Kalzium (mmol/l)	<i>MW ± SD</i>	2,274 ± 0,189	2,31 ± 0,16	2,287 ± 0,179
Phosphat (mmol/l)	<i>MW ± SD</i>	1,603 ± 0,448	1,707 ± 0,461	1,638 ± 0,453
CaPh-Produkt (mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> )	<i>MW ± SD</i>	3,681 ± 1,114	3,945 ± 1,089	3,772 ± 1,107
Albumin (g/dl)	<i>MW ± SD</i>	4,141 ± 0,378	3,993 ± 0,353	4,09 ± 0,375
CRP (mg/l)	<i>Median (25.P; 75.P)</i>	3 (3; 6)	4,5 (3; 6,5)	4 (3; 6)
Hb (g/dl)	<i>MW ± SD</i>	11,9 ± 1	11,8 ± 1	11,9 ± 1
Leukozyten (G/l)	<i>MW ± SD</i>	7,11 ± 1,82	7,35 ± 2,19	7,19 ± 1,95
Cholesterin (mg/dl)	<i>Median (25.P; 75.P)</i>	166 (146; 186)	196 (179; 210)	176 (154; 202)
LDL (mg/dl)	<i>MW ± SD</i>	109,31 ± 35,34	125,85 ± 36,5	115,12 ± 36,81
Parathormon (pg/ml)	<i>Median (25.P; 75.P)</i>	264 (141,4; 383,8)	282,3 (120,7; 380)	272,06 (138,56; 381,9)

Tabelle 3: Auszug relevanter Labordaten zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung

Tabelle 3 zeigt die Labordaten zu ausgewählten Parametern, welche im Rahmen der oben beschriebenen Datenerhebung registriert wurden. Die verschiedenen Dialysezentren, welche an der Studie teilnahmen, untersuchen unterschiedliche Parameter in den jeweiligen Routineerhebungen.

Hierdurch ergibt sich, dass nicht jeder Patient auf jeden der oben aufgelisteten Parameter untersucht wurde. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung wurde jeweils der aktuelle Wert ausgewählt, welcher maximal drei Monate zurück liegen durfte.

### 3.2.4 Baseline-Daten der Hämodynamik

Es sind Mittelwert und Standardabweichung der grundlegenden Gefäßparameter dargestellt. Es zeigt sich im Mittel ein klinisch manifester arterieller Hypertonus in dieser Kohorte mit einem systolischen Blutdruck von 135,39 mmHg (Iqbal and Jamal 2020). Die weiblichen Probanden zeigen im Mittel einen höheren systolischen Blutdruck, als die männlichen. Die PWV des gesamten Kollektivs liegt im Mittel bei 9,255 m/s. Ab einem altersunabhängigen „Cut-off“-Wert von 10 m/s gilt die PWV als Risikofaktor für einen asymptomatischen Endorganschaden und für kardiovaskuläre Ereignisse (Van Bortel et al. 2012).

		Geschlecht		
		männlich	weiblich	Gesamt
Base PWV (m/s)	<i>MW ± SD</i>	9,265 ± 1,987	9,235 ± 2,436	9,255 ± 2,14
Base Hf (bpm)	<i>MW ± SD</i>	71,35 ± 9,68	72,11 ± 10,94	71,61 ± 10,1
Base SBP (mmHg)	<i>MW ± SD</i>	133,63 ± 15, 2	138,76 ± 21,23	135,39 ± 17,57
Base DBP (mmHg)	<i>MW ± SD</i>	85,6 ± 11,87	82,14 ± 12,96	84,42 ± 12,3
Base MAD (mmHg)	<i>MW ± SD</i>	107,6 ± 12,65	108,1 ± 15,58	107,76 ± 13,65

Tabelle 4: Hämodynamik zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung  
 PWV= Pulswellengeschwindigkeit, Hf= Herzfrequenz, SBP= Systolischer Blutdruck,  
 DBP: Diastolischer Blutdruck, MAD= Arterieller Mitteldruck

### 3.2.5 Follow-Up Daten zu Anthropometrie, CCI, Labor und Hämodynamik

Die 105 Patienten und Patientinnen wurden über einen medianen Zeitraum von 74,1 Monaten beobachtet. Das Kollektiv war zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung  $61,22 \pm 14,27$  Jahre alt, beim 6-Jahres-Follow-Up waren es  $67,34 \pm 14,28$  Jahre. Die Körpergröße zeigte sich weitestgehend konstant bei  $1,71 \pm 0,9$  m (vorher  $1,71 \pm 0,7$  m). Beim Gewicht und dementsprechend auch dem BMI zeigte sich eine Reduktion. Präsentierte sich in der Baseline-Erhebung im Median ein BMI von  $25,53$  ( $22,67$ ;  $29,01$ )  $\text{kg}/\text{m}^2$  bei einem Gewicht von  $74,0$  ( $66,0$ ;  $90,0$ ) kg, zeigt sich im Follow-Up ein BMI von  $24,56$  ( $21,75$ ;  $28,43$ )  $\text{kg}/\text{m}^2$  bei einem Gewicht von  $72,25$  ( $63,75$ ;  $83,5$ ) kg.

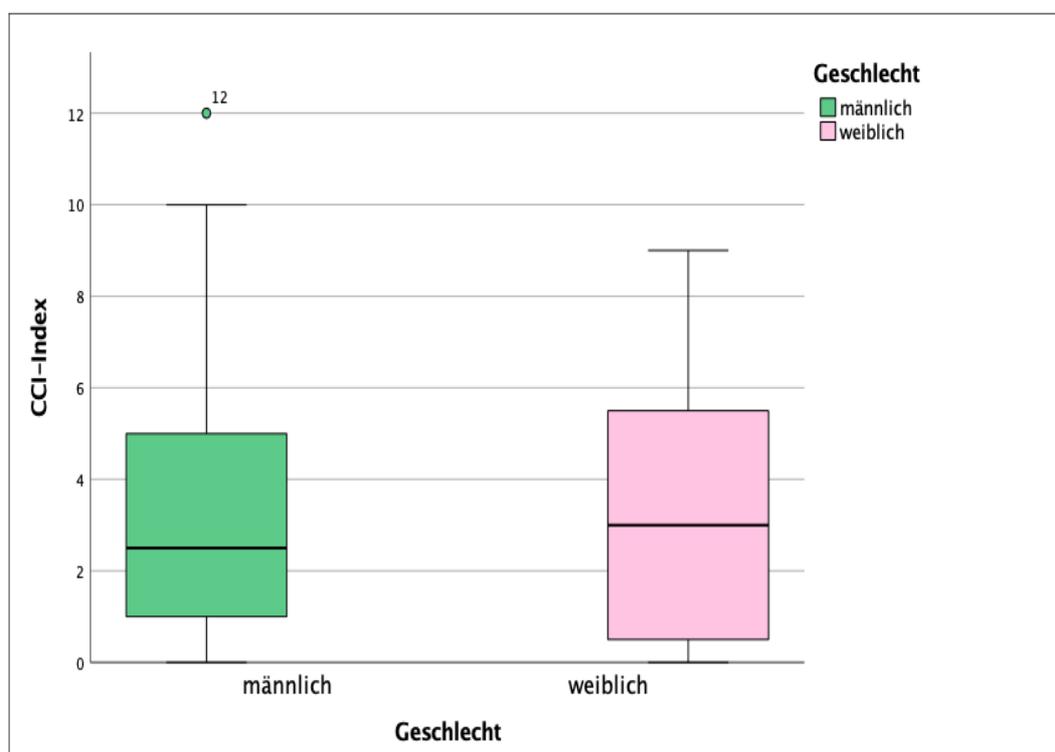


Abbildung 14: Boxplots des CCI-Index aufgeteilt nach dem Geschlecht zum Zeitpunkt der 6-Jahres-Follow-Up-Erhebung

6 Jahre nach der Baseline-Erhebung zeigt sich beim CCI-Index eine Zunahme des Scores bei beiden Geschlechtern. Im Median zeigt sich ein Anstieg des Scores von ursprünglich 2,0 bei den männlichen auf nun 2,5 (1,0; 5,0) und bei den weiblichen Probanden auf 3,0 (0,25; 5,75). 48,6 %, also nun weniger als die Hälfte (vorher 58,1 %) messen einen Score von 2 oder kleiner. 21,9 % haben einen Score von 0 auf der CCI-Skala. 11,5 % der Studienteilnehmer weisen einen Score von 8 oder höher auf.

		Geschlecht		
		männlich	weiblich	Gesamt
6JFU PWV (m/s)	<i>MW ± SD</i>	10,279 ± 2,233	9,978 ± 2,41	10,1759 ± 2,288
6JFU Hf (bpm)	<i>MW ± SD</i>	70,99 ± 10,33	76,13 ± 18,02	72,75 ± 13,6
6JFU pSBP (mmHg)	<i>MW ± SD</i>	135,87 ± 21,843	134,83 ± 24,56	135,52 ± 22,44
6JFU pDBP (mmHg)	<i>MW ± SD</i>	81,63 ± 14,55	78,66 ± 16,4	80,61 ± 15,2
6JFU pMAD (mmHg)	<i>MW ± SD</i>	106,52 ± 16,81	104,38 ± 18,57	105,79 ± 17,38

Tabelle 5: Hämodynamik zum Zeitpunkt der 6-Jahres-Follow-Up-Erhebung, PWV= Pulswellengeschwindigkeit, Hf= Herzfrequenz, SBP= Systolischer Blutdruck, DBP: Diastolischer Blutdruck, MAD= Arterieller Mitteldruck

Im 6-Jahres Follow-Up zeigen sich die Werte der Hämodynamik weitestgehend konstant. Lediglich die PWV, der entscheidende Parameter dieser Arbeit, zeigt sich erhöht mit nun  $10,176 \pm 2,288$  m/s (vorher  $9,255 \pm 2,14$  m/s). Der mittlere arterielle Blutdruck ist diskret gesunken im Vergleich zur Voruntersuchung auf nun  $105,79 \pm 17,38$  mmHg, insbesondere aufgrund einer Senkung des MAD der weiblichen Probanden.

		Geschlecht		
		männlich	weiblich	Gesamt
Kreatinin (mg/dl)	<i>MW ± SD</i>	9,04 ± 277	8,56 ± 2,27	8,87 ± 2,61
Natrium (mmol/l)	<i>MW ± SD</i>	138,37 ± 4,78	138,7 ± 3,42	138,48 ± 4,37
Kalium (mmol/l)	<i>MW ± SD</i>	5,58 ± 0,82	5,65 ± 0,64	5,61 ± 0,76
Kalzium gesamt (mmol/l)	<i>Median (25.P; 75.P)</i>	2,22 (2,09; 2,34)	2,17 (2,05; 2,28)	2,21 (2,07; 2,33)
Phosphat (mmol/l)	<i>MW ± SD</i>	1,75 ± 0,62	1,93 ± 0,49	1,82 ± 0,58
CaPh-Produkt (mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> )	<i>MW ± SD</i>	3,87 ± 1,43	4,16 ± 1,21	3,97 ± 1,36
Albumin (g/dl)	<i>MW ± SD</i>	3,85 ± 0,45	3,91 ± 0,4	3,87 ± 0,43
CRP (mg/l)	<i>Median (25.P; 75.P)</i>	5,15 (1,95; 10,75)	5 (2; 12)	5 (2; 11,3)
Hb (g/dl)	<i>Median (25.P; 75.P)</i>	11,3 (10,7; 12,1)	11,8 (11,2; 12,2)	11,4 (10,8; 12,1)
Leukozyten (G/l)	<i>Median (25.P; 75.P)</i>	6,7 (5,55; 8,3)	6,4 (5,6; 8,29)	6,64 (5,6; 8,3)
Cholesterin (mg/dl)	<i>MW ± SD</i>	151 ± 49	186 ± 50	164 ± 52
LDL (mg/dl)	<i>MW ± SD</i>	91,33 ± 38,7	106,5 ± 39,39	97,56 ± 39,43
Parathormon (pg/ml)	<i>Median (25.P; 75.P)</i>	269,7 (93; 571)	205 (85,2; 512)	252,35 (87,13; 571)

Tabelle 6: Auszug relevanter Labordaten zum Zeitpunkt des 6-Jahres-Follow-Up

Tabelle 6 zeigt erneut die Labordaten zu den ausgewählten Parametern. Es gilt auch hier, dass der jeweils aktuelle Wert ausgewählt wurde, welcher maximal drei Monate zurück liegen durfte.

### 3.3 AUSWERTUNG

#### 3.3.1 Veränderung der Pulswellengeschwindigkeit

Zwischen der Baseline-Messung und der Follow-Up-Messung nach 6 Jahren zeigte sich ein signifikanter Unterschied der PWV im Studienkollektiv von  $9,254 \pm 2,14$  m/s auf  $10,176 \pm 2,288$  m/s ( $p < 0,001$ ). Das entspricht einer Änderung der PWV von  $0,151$  m/s pro Jahr.

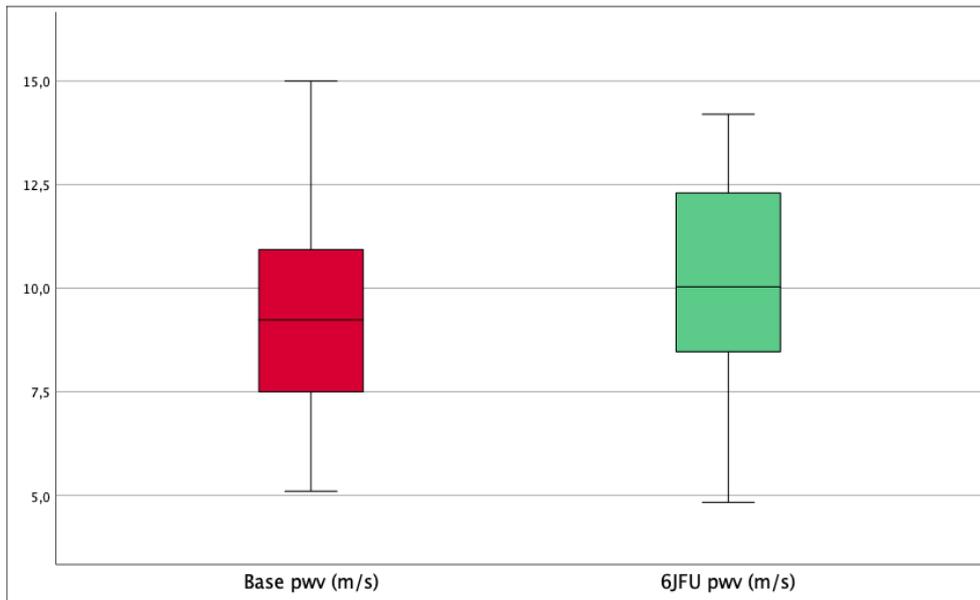


Abbildung 15: Boxplot mit abgebildeten Mittelwerten der PWV aufgeteilt nach dem Zeitpunkt der Messung

Schaut man sich die Veränderung der PWV aufgeteilt auf das jeweilige Geschlecht an, so zeigt sich, dass die männlichen Probanden mit  $1,014 \pm 0,777$  m/s eine größere Differenz zur Baseline-Erhebung aufweisen, als die weiblichen Probanden mit  $0,743 \pm 0,857$  m/s. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,116$ ).

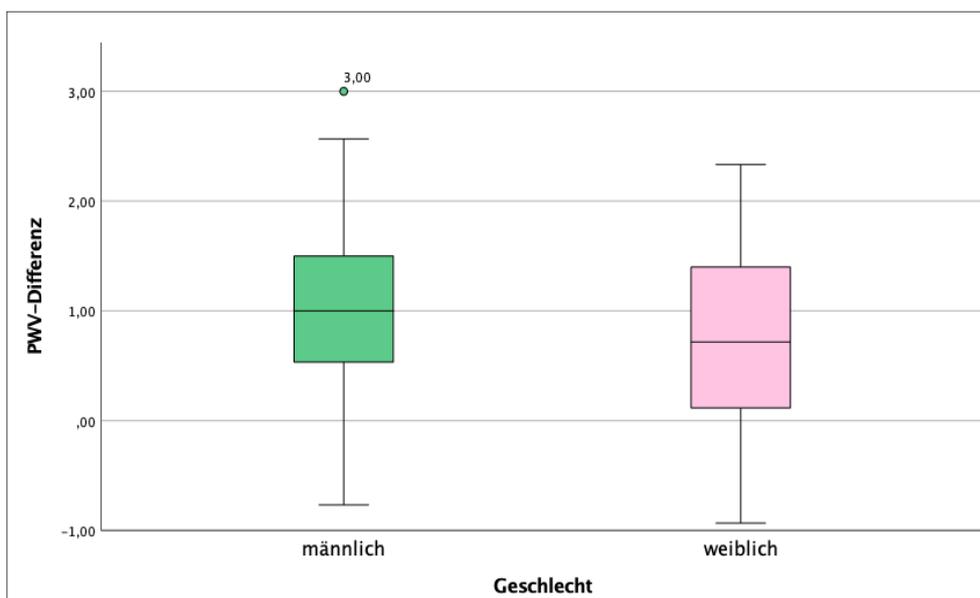


Abbildung 16: Boxplot mit abgebildeten Mittelwerten der PWV-Differenz aufgeteilt auf das Geschlecht

### 3.3.2 Testung der Gefäßsteifigkeitsparameter nach Unterteilung des Patientenkollektivs in einzelne Gruppen

Ein Vergleich der PWV-Werte nach 6 Jahren in Abhängigkeit verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren bzw. Erkrankungen, zeigt teilweise signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. So haben beispielweise Patientinnen und Patienten, die an einem arteriellen Hypertonus leiden, signifikant höhere Werte der PWV, als Patienten ohne ( $p=0,034$ ). Umgekehrt zeigten Patienten mit einem positiven Raucherstatus signifikant niedrigere Werte, als Probanden unter Nikotinkarenz ( $p=0,008$ ), wobei es dieses Ergebnis weiter zu diskutieren gilt, zählt eine positive Raucheranamnese als einer der traditionellen Risikofaktoren für einen progredienten Gefäßverschleiß (Rahman and Laher 2007). Studienteilnehmer mit Diabetes Mellitus oder einer Hypercholesterinämie zeigen keine signifikant höheren PWV-Werte.

		FU-PWV (m/s) $\pm$ SD	p-Wert	$\Delta$ MW (m/s)	KI95 $\Delta$ MW
Geschlecht	m (n= 69)	10,279 $\pm$ 2,233	0,535	0,301	(-0,634 - 1,237)
	w (n= 36)	9,978 $\pm$ 2,41			
Hypertonus	Ja (n=90)	10,474 $\pm$ 2,117	<b>0,034</b>	1,561	(0,131 - 2,992)
	Nein (n=13)	8,913 $\pm$ 2,284			
Diabetes Mellitus	Ja (n=38)	10,565 $\pm$ 2,117	0,304	0,456	(-0,421 - 1,334)
	Nein (n=65)	10,109 $\pm$ 2,23			
Nikotinabusus	Ja (n=23)	9,242 $\pm$ 1,925	<b>0,008</b>	-1,343	(-2,315 - -0,37)
	Nein (n=69)	10,585 $\pm$ 2,221			
Hypercholesterinämie	Ja (n=57)	10,567 $\pm$ 2,147	0,136	0,65	(-0,209 - 1,51)
	Nein (n=46)	9,917 $\pm$ 2,212			
KHK	Ja (n=43)	10,664 $\pm$ 1,972	0,12	0,664	(-0,177 - 1,504)
	Nein (n=60)	10 $\pm$ 2,31			
Herzinsuffizienz	Ja (n=19)	10,861 $\pm$ 2,139	0,2	0,716	(-0,403 - 1,836)
	Nein (n=84)	10,145 $\pm$ 2,192			
Klappenerkrankung	Ja (n=26)	11,426 $\pm$ 2,148	<b>0,002</b>	1,561	(0,587 - 2,535)
	Nein (n=75)	9,865 $\pm$ 2,038			
pAVK	Ja (n=27)	10,826 $\pm$ 1,739	0,086	0,744	(-0,11 - 1,597)
	Nein (n=76)	10,082 $\pm$ 2,308			

Tabelle 7: Mittelwerte der 6-Jahres-PWV unterteilt in einzelne Gruppen. Der p-Wert ergibt sich aus einem t-Test für unverbundene Stichproben ( $\Delta$ MW= Differenz der Mittelwerte, KI95  $\Delta$ MW= Konfidenzintervall zum Niveau von 95% der Differenz der Mittelwerte)

Bei den kardialen Vorerkrankungen zeigt sich lediglich das Vorliegen einer Herzklappenerkrankung signifikant assoziiert mit einer höheren 6-Jahres-PWV ( $p=0,002$ ). Zu diesen Erkrankungen zählen die klassischen Vitien wie die Aortenstenose, Aorteninsuffizienz, Mitralsuffizienz, Mitralsstenose, Pulmonalstenose, Pulmonalinsuffizienz, Trikuspidalstenose und die Trikuspidalinsuffizienz. Patientinnen und Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung (KHK), einer Herzinsuffizienz oder einer pAVK zeigen keine signifikanten Unterschiede.

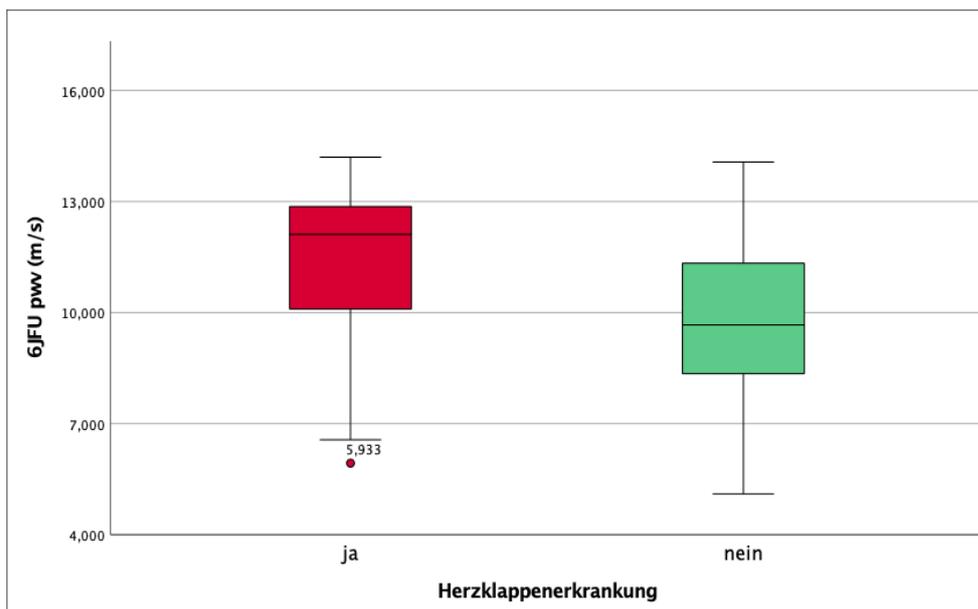


Abbildung 17: Boxplot mit abgebildeten Mittelwerten der 6-Jahres-PWV aufgeteilt nach Patienten und Patientinnen mit Herzklappenerkrankungen und ohne Herzklappenerkrankungen

Die Veränderung der PWV ( $\Delta$ ) zwischen der Baseline-Erhebung und der Follow-Up-Erhebung in Abhängigkeit verschiedener Parameter ist in Tabelle 8 abgebildet. Anders als bei den absoluten Werten der 6-Jahres-PWV zeigen sich hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Das Geschlecht scheint hier einen größeren Einfluss zu haben, als oben ( $p=0,116$ ), wohingegen die Herzklappenerkrankung beispielsweise einen deutlich geringeren Effekt zu haben scheinen ( $p=0,622$ ).

		$\Delta PWV$ (m/s) $\pm$ SD	p-Wert	$\Delta MW$ (m/s)	KI95 $\Delta MW$
Geschlecht	m (n= 69)	1,014 $\pm$ 0,777	0,116	0,271	(-0,056 - 0,6)
	w (n= 36)	0,743 $\pm$ 0,857			
Hypertonus	Ja (n=90)	0,96 $\pm$ 0,798	0,758	0,07	(-0,407 - 0,548)
	Nein (n=13)	0,89 $\pm$ 0,754			
Diabetes Mellitus	Ja (n=38)	1,007 $\pm$ 0,769	0,583	0,088	(-0,23 - 0,406)
	Nein (n=65)	0,919 $\pm$ 0,805			
Nikotinabusus	Ja (n=23)	0,752 $\pm$ 0,757	0,159	-0,263	(-0,633 - 0,108)
	Nein (n=69)	1,015 $\pm$ 0,768			
Hypercholesterinämie	Ja (n=57)	0,941 $\pm$ 0,808	0,881	-0,023	(-0,334 - 0,287)
	Nein (n=46)	0,964 $\pm$ 0,774			
KHK	Ja (n=43)	0,813 $\pm$ 0,908	0,152	-0,238	(-0,564 - 0,09)
	Nein (n=60)	1,051 $\pm$ 0,682			
Herzinsuffizienz	Ja (n=19)	0,916 $\pm$ 1,041	0,864	-0,044	(-0,565 - 0,478)
	Nein (n=84)	0,96 $\pm$ 0,728			
Klappenerkrankung	Ja (n=26)	1,023 $\pm$ ,827	0,622	0,092	(-0,283 - 0,468)
	Nein (n=75)	0,931 $\pm$ 0,79			
pAVK	Ja (n=27)	1 $\pm$ 0,827	0,72	0,066	(-0,302 - 0,434)
	Nein (n=76)	0,934 $\pm$ 0,78			

Tabelle 8: Mittelwerte der  $\Delta PWV$  zwischen der Baseline-Erhebung und der 6JFU-Erhebung unterteilt in einzelne Gruppen. Der p-Wert ergibt sich aus einem t-Test für unverbundene Stichproben ( $\Delta MW$ = Differenz der Mittelwerte, KI95  $\Delta MW$ = Konfidenzintervall zum Niveau von 95% der Differenz der Mittelwerte)

### 3.3.3 6-Jahres-Pulswellengeschwindigkeit

Schaut man sich die Korrelation zwischen der 6JFU-PWV und klassischen anthropometrischen Daten an, so zeigt sich zunächst mit einem Korrelationskoeffizienten (r) von 0,942 ein hoch signifikanter Zusammenhang zu dem Alter ( $p < 0,001$ ). Gleiches gilt für den systolischen Blutdruck, hier errechnet sich ein Koeffizient  $r = 0,303$  und damit ein signifikantes Ergebnis ( $p = 0,002$ ). Der diastolische Blutdruck scheint zunächst unabhängig der PWV. Beim BMI scheint ein niedriger BMI mit einer höheren PWV assoziiert zu sein, wobei diese Korrelation ( $r = -0,122$ ) als schwach anzusehen ist und kein signifikantes Ergebnis erzielt.

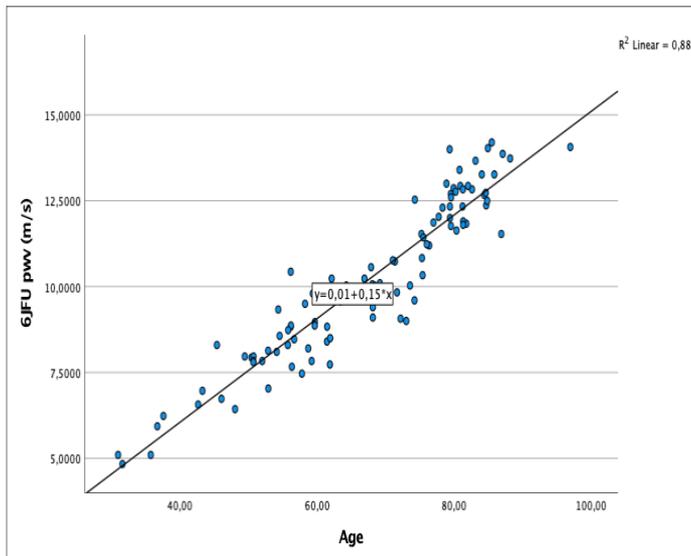


Abbildung 18: Streudiagramm zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen der 6-Jahres-PWV und dem Alter ( $R^2$ = Bestimmtheitsmaß)

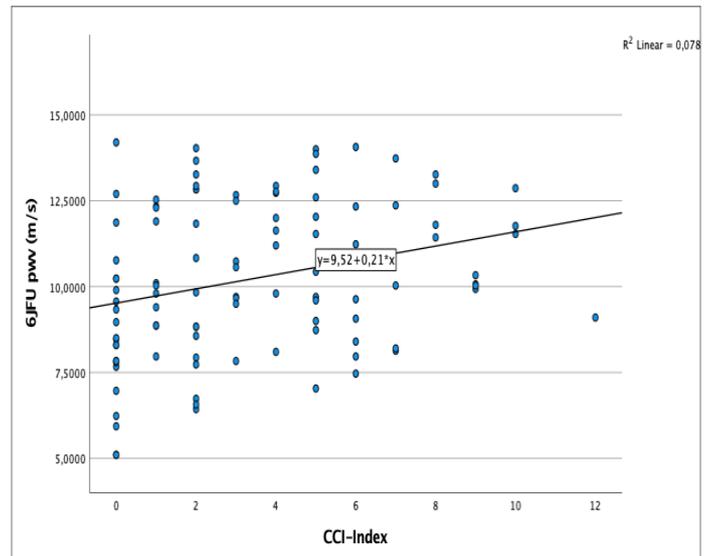


Abbildung 19: Streudiagramm zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen der 6-Jahres-PWV und dem aCCI zum Zeitpunkt der 6-Jahres-Erhebung ( $R^2$ = Bestimmtheitsmaß)

Der aCCI zeigt in der bivariaten Korrelation zunächst einen positiven Zusammenhang ( $r=0,279$ ) mit hohen Werten der PWV mit einem Signifikanzniveau von  $p=0,004$ . Gleiches gilt für die Korrelation zum Phosphat und dem Calcium-Phosphat-Produkt, typischen Laborparametern der Nephrologie bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz mit sekundärem Hyperparathyreoidismus. Hier zeigt sich zunächst ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,035$  bzw.  $0,05$ ), wobei dieser bei einem Koeffizienten  $r=-0,209$  bzw.  $-0,197$  negativ zu sein scheint. Nach Adjustierung des Modells auf das Alter, zeigen sich die Zusammenhänge zum systolischen und diastolischen Blutdruck gar verstärkt ( $p<0,001$ ), wohingegen der aCCI, das Phosphat und das Calcium-Phosphat-Produkt keinen signifikanten Zusammenhang zu der PWV mehr haben.

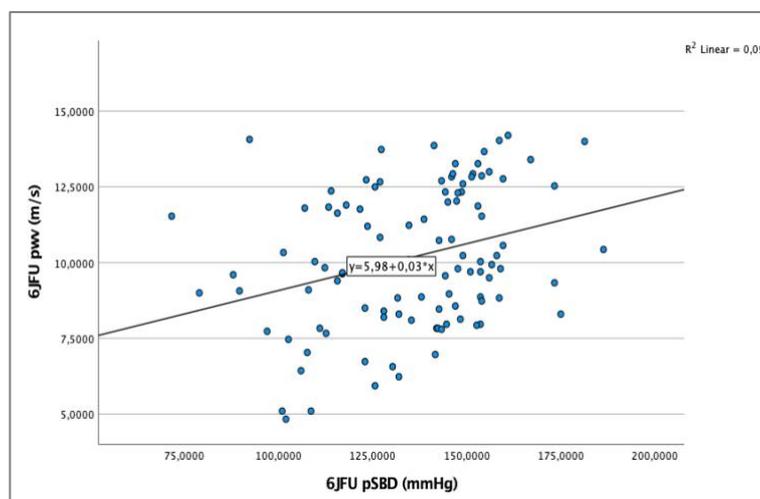


Abbildung 20: Streudiagramm zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen der 6-Jahres-PWV und dem pSBP ( $R^2$ = Bestimmtheitsmaß)

<i>FU-PWV</i>	<i>r</i>	<i>p-Wert</i>	<i>KI95(r)</i>	<i>r*</i>	<i>p-Wert*</i>
<i>Alter</i>	0,942	<b>&lt;0,001</b>	(0,916 - 0,96)	-	-
<i>aCCI</i>	0,279	<b>0,004</b>	(0,092 - 0,448)	-0,151	0,216
<i>BMI</i>	-0,122	0,251	(-0,32 - 0,086)	-0,207	0,087
<i>pSBP</i>	0,303	<b>0,002</b>	(0,119 - 0,468)	0,888	<b>&lt;0,001</b>
<i>pDBP</i>	-0,041	0,676	(-0,231 - 0,152)	0,622	<b>&lt;0,001</b>
<i>Albumin</i>	-0,103	0,365	(-0,317 - 0,121)	-0,159	0,192
<i>logCRP</i>	-0,087	0,414	(-0,289 - 0,122)	-0,137	0,262
<i>Cholesterin</i>	-0,085	0,45	(-0,298 - 0,136)	0,154	0,202
<i>LDL</i>	-0,017	0,889	(-0,246 - 0,214)	0,185	0,126
<i>Hb</i>	-0,076	0,444	(-0,266 - 0,119)	-0,14	0,25
<i>Phosphat</i>	-0,209	<b>0,035</b>	(-0,386 - -0,016)	-0,53	0,678
<i>CaPh</i>	-0,197	<b>0,05</b>	(-0,378 - 0)	-0,07	0,569
<i>PTHi</i>	-0,004	0,977	(-0,245 - 0,239)	-0,101	0,426

Tabelle 9: Korrelationsanalysen zwischen der 6-Jahres-PWV und relevanten klinischen Parametern

\* Adjustierung des Modells auf das Alter

### 3.3.4 Differenz der Pulswellengeschwindigkeit zwischen Baseline-und Follow-Up-Erhebung

$\Delta$ <i>PWV</i>	<i>r</i>	<i>p-Wert</i>	<i>KI95(r)</i>	<i>r*</i>	<i>p-Wert*</i>
<i>Alter</i>	0,15	0,128	(-0,044 - 0,331)	-	-
<i>aCCI</i>	-0,057	0,565	(-0,247 - 0,137)	-0,155	0,203
<i>BMI</i>	-0,024	0,821	(-0,229 - 0,183)	-0,114	0,35
<i>pSBP</i>	0,701	<b>&lt;0,001</b>	(0,588 - 0,787)	0,708	<b>&lt;0,001</b>
<i>pDBP</i>	0,423	<b>&lt;0,001</b>	(0,251 - 0,568)	0,483	<b>&lt;0,001</b>
<i>Albumin</i>	-0,047	0,68	(-0,265 - 0,176)	-0,071	0,562
<i>logCRP</i>	-0,09	0,398	(-0,291 - 0,12)	-0,044	0,719
<i>Cholesterin</i>	-0,007	0,947	(-0,225 - 0,211)	0,22	0,062
<i>LDL</i>	0,164	0,166	(-0,069 - 0,38)	0,266	<b>0,023</b>
<i>Hb</i>	-0,018	0,857	(-0,211 - 0,176)	-0,178	0,143
<i>Phosphat</i>	-0,081	0,417	(-0,27 - 0,114)	-0,146	0,249
<i>CaPh</i>	-0,099	0,326	(-0,29 - 0,1)	-0,233	<b>0,05</b>
<i>PTHi</i>	0,01	0,937	(-0,233 - 0,251)	0,007	0,956

Tabelle 10: Korrelationsanalysen zwischen der PWV-Differenz der Baseline-und Follow-Up-Erhebung und relevanten klinischen Parametern

\* Adjustierung des Modells auf das Alter

Tabelle 10 zeigt in dem gleichen Modell der bivariaten Korrelation mit Adjustierung auf das Alter die einzelnen Korrelationskoeffizienten. Es zeigt sich, dass die Höhe der Veränderung der PWV lediglich mit dem systolischen und diastolischen Blutdruck einen signifikanten Zusammenhang aufweist. Dieser Effekt wird nach Adjustierung auf das Alter weiter verstärkt ( $p < 0,001$ ). Zudem zeigt sich nach Adjustierung ein signifikanter ( $p = 0,05$ ) negativer Zusammenhang des Calcium-Phosphat-Produkts mit einem Korrelationskoeffizienten von  $-0,233$  ( $p = 0,05$ ), sowie ein positiver Zusammenhang für das LDL ( $r = 0,266$   $p = 0,023$ ). Das Alter hat anders als bei den absoluten Werten der 6-Jahres-Erhebung keinen signifikanten Einfluss auf das  $\Delta$ PWV.

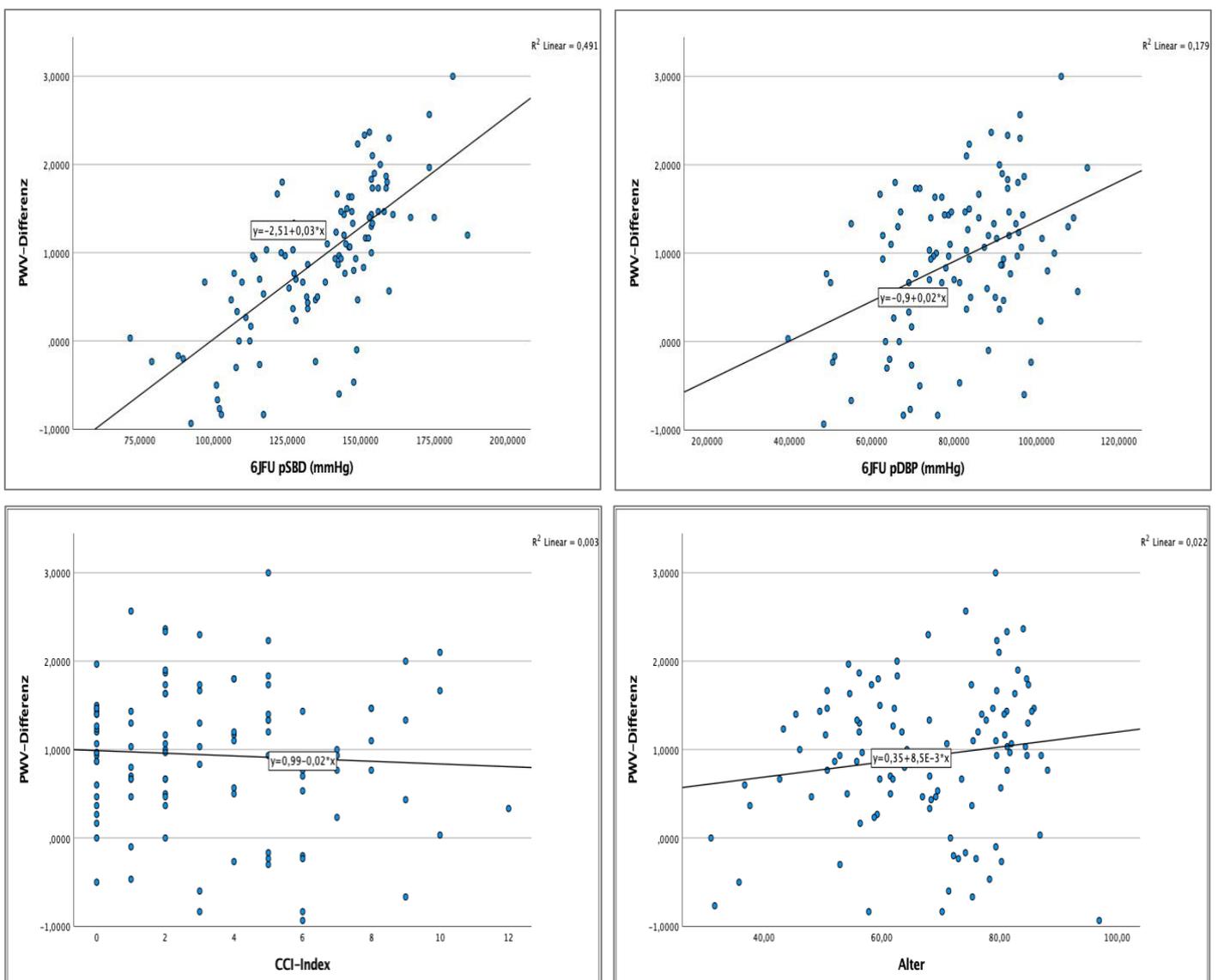


Abbildung 21/22/23/24: Streudiagramme zwischen  $\Delta$ PWV und verschiedenen Parametern der Kohorte ( $R^2 =$  Bestimmtheitsmaß)

Im Folgenden wird  $\Delta$ PWV gegenüber dem  $\Delta$  der klinischen Kenngrößen dargestellt:

Ein statistischer Zusammenhang zwischen den jeweiligen Differenzen konnte ähnlich wie in Tabelle 8 bei den systolischen und diastolischen Blutdruckwerten gefunden werden, welche beide hoch-signifikante Werte ( $p < 0,001$ ) präsentieren. Erneut zeigt sich auch hier nach Adjustierung für das Alter ein verstärkter Effekt ( $r = 0,971$  für den systolischen bzw.  $0,69$  für den diastolischen Blutdruck). Zudem zeigt sich ein Abfall des Hb-Wertes mit einem negativen Koeffizienten von  $r = -0,243$  nur knapp nicht signifikant ( $p = 0,08$ ).

$\Delta PWV$	$r$	$p$ -Wert	KI95( $r$ )	$r^*$	$p$ -Wert*
$\Delta Alter$	-0,118	0,23	(-0,302 - 0,076)	-	-
$\Delta aCCI$	-0,115	0,247	(-0,3 - 0,08)	-0,137	0,326
$\Delta BMI$	0,116	0,272	(-0,093 - 0,314)	0,092	0,511
$\Delta SBP$	0,937	<0,001	(0,909 - 0,957)	0,971	<0,001
$\Delta DBP$	0,656	<0,001	(0,531 - 0,753)	0,69	<0,001
$\Delta Albumin$	-0,034	0,766	(-0,253 - 0,189)	-0,031	0,826
$\Delta CRP$	-0,182	0,171	(-0,419 - 0,081)	-0,044	0,719
$\Delta Cholesterin$	-0,165	0,193	(-0,395 - 0,084)	-0,128	0,371
$\Delta LDL$	-0,045	0,749	(-0,311 - 0,228)	-0,067	0,642
$\Delta Hb$	-0,014	0,892	(-0,207 - 0,18)	-0,243	0,08
$\Delta Phosphat$	-0,04	0,685	(-0,232 - 0,154)	-0,038	0,765
$\Delta CaPh$	-0,069	0,493	(-0,262 - 0,129)	-0,182	0,193
$\Delta PTHi$	-0,02	0,875	(-0,263 - 0,225)	-0,021	0,872

Tabelle 11: Korrelationsanalysen zwischen der PWV-Differenz der Baseline- und Follow-Up-Erhebung und der Differenz relevanter klinischer Parameter

\* Adjustierung des Modells auf das Alter

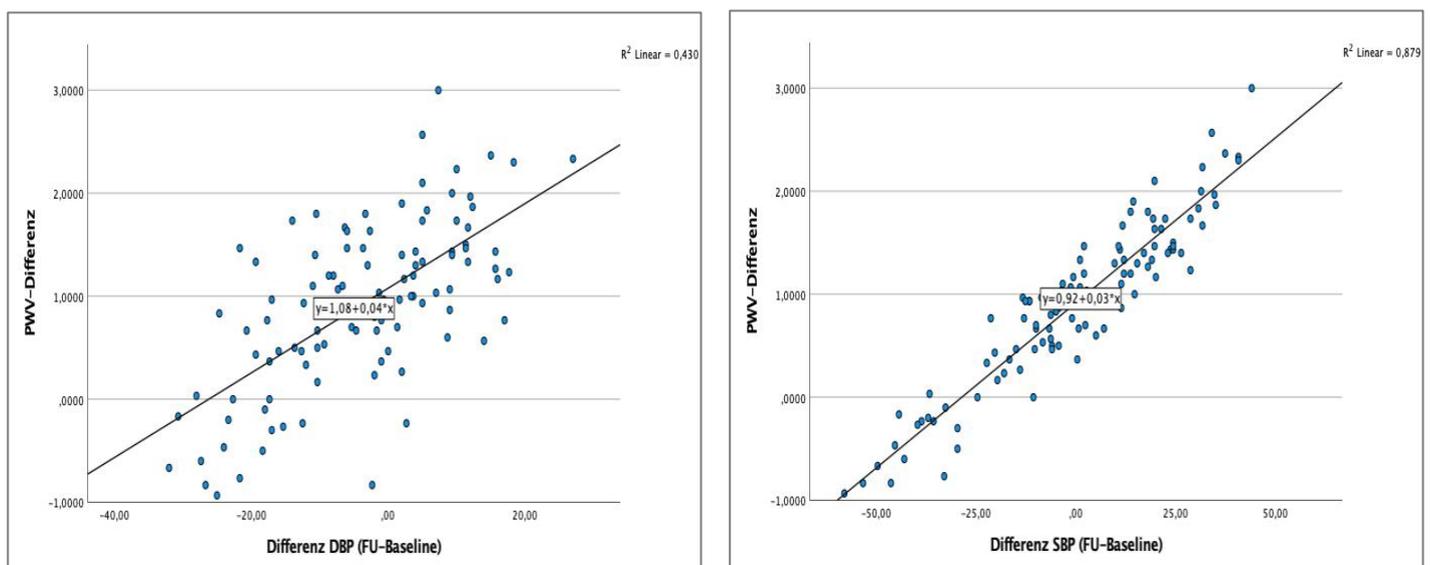


Abbildung 25/26: Streudiagramme zwischen  $\Delta PWV$  und dem  $\Delta$  verschiedener Parameter der Kohorte ( $R^2 =$  Bestimmtheitsmaß)

## 4.) DISKUSSION

---

Ziel dieser Arbeit war es, die Veränderung der Pulswellengeschwindigkeit in einer Kohorte von chronischen Dialysepatienten über einen Zeitraum von 6 Jahren zu quantifizieren und mögliche Assoziationen dieser Veränderung zu anderen Parametern aufzudecken. Das Studienkollektiv war vergleichbar mit dem durchschnittlichen Dialysekollektiv hinsichtlich Alter, Grunderkrankung und Komorbiditäten (Liyanage et al. 2015).

Es ist bereits bekannt, dass die cf-PWV, der aktuelle Goldstandard in der Messung der Gefäßsteifigkeit, mit höheren CVD-Ereignisraten (cardiovascular-disease) sowohl in Kohorten mit hohem Risiko, als auch in der Allgemeinbevölkerung verbunden ist (Boutouyrie et al. 2002; Laurent et al. 2001; Meaume et al. 2001). Die PWV besitzt also eine additive prädiktive Wertigkeit für die Entwicklung von kardiovaskulären Ereignissen (Ben-Shlomo et al. 2014). Zudem hat sich gezeigt, dass die PWV in der Vorhersage für das Voranschreitenden einer bekannten Niereninsuffizienz im Endstadium eine entscheidende Rolle spielt (Townsend et al. 2018; Ford et al. 2010). Eine regelmäßige Messung der PWV im ambulanten Setting zusammen mit der Analyse möglicher Parameter, die die PWV beeinflussen, könnte demzufolge von großer Bedeutung sein.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die PWV in unserem Kollektiv aus ESRD-Probanden nach 6 Jahren signifikant ansteigt. Die Werte scheinen sehr stark mit dem Alter und dem Blutdruck zu korrelieren, zudem hat sich gezeigt, dass Patientinnen und Patienten mit einem bekannten Hypertonus oder einer Herzklappenerkrankung höhere PWV-Werte haben, als solche ohne diese Komorbiditäten. Die Stärke der Veränderung ( $\Delta$ PWV) scheint ebenfalls stark zu korrelieren mit den systolischen und diastolischen Blutdruckwerten, außerdem mit dem LDL-Cholesterin.

### 4.1 T-TESTS ZUR BEURTEILUNG DER VERÄNDERUNG DER PWV

---

Zunächst wurden die Mittelwerte  $\pm$  SD der PWV zum Zeitpunkt der Baseline-Messung mit denen der 6-Jahres-PWV untersucht. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Werte von der Baseline  $9,254 \pm 2,14$  m/s auf  $10,176 \pm 2,288$  m/s im Follow-Up mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,001$ . Das entspricht einer Änderung der PWV von  $0,151$  m/s pro Jahr. Dies stimmt mit vergleichbaren Studien in der Literatur überein.

Avramovski et al. veröffentlichte 2013 eine Studie mit einer Kohorte von 80 ESRD-Patienten, bei der unter anderem der Progress der aortalen PWV im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (60 Patienten in der Kontrollgruppe) über ein Follow-Up von 36 Monaten untersucht wurde. Es zeigte sich eine signifikante Erhöhung der PWV in der ESRD-Gruppe mit einem jährlichen Anstieg von 0,21 m/s pro Jahr (Avramovski et al. 2013).

Im gleichen Jahr publizierten auch Utescu et al. eine Studie mit 109 Patienten und Patientinnen unter Hämodialyse-Therapie, in der die Progression der PWV über 1,2 Jahre untersucht wurde. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Anstieg der PWV von 0,84 m/s pro Jahr (Utescu et al. 2013).

Tholen et al. untersuchten im Jahr 2013 in einer Studie mit einem Kollektiv aus 70 CKD-Probanden den Progress der PWV über die Zeit, mit dem Unterschied, dass die Beobachtungszeit hier nur bei einem Jahr lag. Hier zeigte sich ein noch deutlicherer Anstieg der PWV von 1,1 m/s zwischen den beiden Messungen mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,001$  (Tholen et al. 2013).

Zudem haben Krishnasamy et al. in einer Fall-Kontroll-Studie aus dem Jahr 2017 untersucht, inwiefern sich PWV-Komponenten einer CKD-Kohorte von denen einer Kontrollgruppe im Laufe der Zeit verhalten. Auch hier konnte ein signifikanter Anstieg der PWV um 1,3 m/s nach nur einem Jahr festgestellt werden (Krishnasamy et al. 2017).

Jedoch unterscheiden sich die Kollektive der beiden letztgenannten Studien hinsichtlich der Schwere der Niereninsuffizienz im Vergleich zu dieser Arbeit deutlich. So wurden sowohl bei Tholen et al., als auch bei Krishnasamy et al. Patienten und Patientinnen mit unterschiedlichen Stadien der CKD eingeschlossen (Tholen et al. 2013; Krishnasamy et al. 2017), wohingegen in dieser Arbeit das Kollektiv nur aus ESRD-Probanden besteht.

In unserer Untersuchung zeigt sich zwischen beiden Geschlechtern zwar ein Unterschied in der Höhe der Veränderung (männlich:  $1,014 \pm 0,777$  m/s, weiblich:  $0,743 \pm 0,857$  m/s), jedoch ist dieser Unterschied nicht als signifikant zu werten bei einem p-Wert von 0,116.

## 4.2 T-TESTS ZUM VERGLEICH DER PWV-PARAMETER ZWISCHEN EINZELNEN SUB-GRUPPEN

---

Zunächst wurden die absoluten Werte der PWV (m/s) nach 6 Jahren hinsichtlich der Unterschiede zwischen einzelnen Komorbiditäten bzw. Laborwerten untersucht. Hierbei zeigten sich signifikante Unterschiede bei Patienten und Patientinnen mit einem Hypertonus ( $10,474 \pm 2,117$  m/s) gegenüber solchen ohne Hypertonus ( $8,913 \pm 2,284$  m/s) bei einem p-Wert von 0,034. Des Weiteren zeigten sich signifikante Unterschiede beim Nikotinstatus, sowie dem Vorliegen einer Herzklappenerkrankung, wobei der Nikotinstatus eine inverse Beziehung zur Höhe der PWV zu haben scheint ( $p=0,008$ ). Diese Beobachtung sollte allerdings kritisch gesehen werden, da letztendlich die Zeit des Nikotinkonsums nicht berücksichtigt wurde. Es wurde lediglich zwischen aktiven Rauchern, Nicht-Rauchern und solchen, die vor mehr als 5 Jahren aufgehört haben, Zigaretten zu konsumieren, unterschieden.

Jedoch finden sich derartige Ergebnisse bereits in der Literatur. Zwar gibt es bisher keine Untersuchungen bezüglich der Veränderung der PWV abhängig dem Nikotinstatus in einer Dialyse-Kohorte, doch hat Camplain et al. 2016 in einer großangelegten Studie mit 5002 Teilnehmern untersucht, inwiefern die PWV mit dem Raucherstatus zusammenhängt. Hierfür wurde in einer Kohorte aus der Allgemeinbevölkerung der Nikotinstatus erhoben und die PWV an verschiedenen arteriellen Segmenten (cf-PWV und femoral-ankle PWV (fa-PWV)) gemessen. Es zeigten sich signifikant geringere fa-PWV-Werte ( $-0,601$  m/s ( $-0,877/-0,325$ ),  $p<0,001$ ) bei aktiven weiblichen Rauchern verglichen zu Probanden, die nie in ihrem Leben geraucht haben. Der Unterschied reduzierte sich auf  $0,01$  m/s pro Jahr des aktiven Rauchkonsums. Ein derartiger Unterschied konnte bei den männlichen Probanden nicht gefunden werden, ebenso zeigte sich bei der cf-PWV kein Unterschied (Camplain et al. 2016).

Gleichzeitig finden sich in der Literatur auch Studien mit entgegengesetztem Ergebnis (Jatoi et al. 2007; Rehill et al. 2006). So hat Jia et al. 2017 in einer Studie mit 890 Probanden den Einfluss des Rauchens auf die arterielle Gefäßsteifigkeit und die Nierenfunktion anhand der eGFR untersucht. Hierbei zeigte sich bei den Rauchern eine signifikant höhere PWV ( $p<0,001$ ) als bei Nicht-Rauchern (Jia et al. 2017).

Das Vorliegen einer Herzklappenerkrankung zeigt in dieser Arbeit einen signifikanten Unterschied in der PWV von  $11,426 \pm 2,148$  m/s zu  $9,865 \pm 2,038$  ( $p=0,002$ ). Eine genauere Unterteilung in die einzelnen Herzklappenerkrankungen wurde nicht weiter unternommen. Auch hierzu lassen sich in der Literatur passende Studien finden (Liu et al. 2004; Canturk et al. 2017).

So hat beispielweise Cantürk et al. 2017 in einer prospektiven Studie mit 38 Patientinnen und Patienten untersucht, inwieweit sich die Parameter der Gefäßsteifigkeit bei Patienten mit einer hochgradigen Aortenstenose (AS) nach einem operativen Klappenersatz verändern. In der Baseline-Erhebung vor Intervention zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem mittleren Gradienten der Klappe und der PWV ( $r=0,35$ ,  $p=0,031$ ), sowie eine inverse Beziehung zur Klappenfläche ( $r=-0,512$ ,  $p<0,001$ ) (Canturk et al. 2017). Inwieweit die erhöhte PWV die Klappenerkrankungen begünstigt oder umgekehrt, muss diskutiert werden.

Die kardiale Mehrbelastung durch eine erhöhte PWV insbesondere bei CKD-Patienten wurde bereits vielfach beschrieben (Safar, Levy, and Struijker-Boudier 2003; O'Rourke, Pauca, and Jiang 2001; Ferreira et al. 2017; Matschkal et al. 2019). Eine vermehrte aortale Kalzifikation kann ggf. auf lange Sicht zu einer Aortenstenose führen. Umgekehrt kann eine vermehrte aortale Kalzifikation ebenso zu einem erhöhten Blutdruck und einer erhöhten PWV führen (Temmar et al. 2010; Ie, Mook, and Shapiro 1996; Lindroos et al. 1993). Es bleibt jedoch die Frage bestehen, ob man oben genannte Ergebnisse auf eine Kohorte von Dialysepatienten übertragen kann, hierzu sind weitere Studien notwendig.

Anders als bei Tholen et al. (Tholen et al. 2013), lassen sich in diesem Kollektiv keine signifikanten Unterschiede der PWV-Werte im Follow-Up bezüglich Diabetes Mellitus finden ( $p=0,304$ ). Ebenso zeigten sich bei den Patienten mit einer KHK oder einer Herzinsuffizienz keine signifikanten Ergebnisse, wenngleich die PWV bei solchen Patienten aufgrund der geringeren Ejektionsfraktion häufig unterschätzt wird (Regnault et al. 2014). Gleiches gilt für Probanden mit einer pAVK (Verbeke et al. 2011).

Signifikante Unterschiede bezogen auf das Geschlecht konnten nicht gefunden werden ( $p=0,535$ ).

In einem zweiten Schritt wurde nun die Änderung der PWV zwischen der Baseline- und Follow-Up-Erhebung auf Unterschiede zwischen oben genannten Gruppen hin untersucht. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse.

Dies könnte darin begründet liegen, dass die meisten der oben genannten Komorbiditäten wie beispielsweise der Diabetes Mellitus oder der arterielle Hypertonus bereits länger vorhanden sind und der „Morbidityeffekt“ auf eine mögliche Änderung der PWV bereits „verbraucht“ ist. Diese Hypothese wird weiter unterstützt durch den sich nur sehr geringfügig veränderten aCCI zwischen der Baseline- und Follow-Up-Erhebung.

Der „klassische“ Dialysepatient ist bereits vor dem Eintritt in den ESRD-Status sehr morbid und hat möglicherweise bereits viele der PWV-verändernden Faktoren erfahren (Temmar et al. 2010; Wang et al. 2005).

Auch der sehr lange Beobachtungszeitraum des Kollektivs in dieser Arbeit von 6 Jahren suggeriert, dass es sich hier möglicherweise um die „gesünderen“ Patienten handelt, und die „Risikopatienten“ aus dem Baseline-Kollektiv bereits verstorben sind.

### 4.3 KORRELATIONSANALYSEN

---

Die Korrelationsanalysen wurden in drei Teile gruppiert. Es wurden zunächst, wie zuvor bei den t-Tests die absoluten 6-Jahres-Follow-Up Werte der PWV genommen und diese mit Parametern korreliert, die sich aus der Literatur und klinischen Erfahrungswerten als wahrscheinlich relevant ergaben. Hierzu zählten das Alter, der BMI, der aCCI, der systolische und diastolische Blutdruck und Laborparameter wie CRP, Albumin, Hämoglobin und das Calcium-Phosphat-Produkt. Das CRP wurde vor Eingang in die Analyse logarithmiert. Dies liegt darin begründet, dass der Wert immer abhängig des aktuellen Entzündungsstatus des Probanden oder der Probandin ist, zudem wurden akute Infektkonstellationen, wie beispielsweise eine Erkältung in der Anamnese, nicht berücksichtigt. Da die Erhebung der Labordaten nur einmalig erfolgte, zeigten sich somit einzelne deutliche Ausreißer, die die statistische Analyse erschwerten und keinen adäquaten Rückschluss auf den Langzeitzustand zuließen.

In einem zweiten Schritt wurde das  $\Delta$ PWV ebenfalls mit den oben genannten Parametern korreliert und in einem dritten Schritt schließlich das  $\Delta$ PWV gegen das  $\Delta$  der klinischen Kenngrößen auf einen Zusammenhang getestet.

Zunächst wurde in den jeweiligen Schritten eine bivariate Korrelation durchgeführt. Anschließend wurde in einem zweiten Durchgang das Modell für das Alter im Rahmen einer partiellen Korrelation mit dem Alter als Kontrollvariable adjustiert, da die PWV abhängig vom Alter ist (Diaz et al. 2018; Avolio et al. 1983; Ferreira et al. 2017) und zudem in einer Kohorte von ESRD-Patienten als unabhängiger Risikofaktor für das Voranschreiten der PWV bereits vielfach beschrieben ist (Temmar et al. 2010; Ferreira et al. 2017; Kis et al. 2008).

#### 4.3.1 6-J-FU gegen klinische Kenngrößen

Die absoluten PWV-Werte der 6-Jahres-Erhebung sind stark abhängig vom Alter ( $r=0,942$ ,  $p<0,001$ ). Zudem zeigt sich im nicht-adjustierten Modell eine Korrelation mit dem aCCI ( $r=0,279$ ,  $p=0,004$ ). Diese Korrelation verschwindet ( $r=-0,151$ ,  $p=0,2$ ) nach Adjustierung des Modells auf das Alter. Dies könnte damit zusammenhängen, dass ältere Patienten und Patientinnen statistisch gesehen kränker sind als jüngere, sodass bei vielen der Patienten dieser Kohorte mit hoher PWV und hohem aCCI-Score, diese primär durch das Alter bestimmt wird. Diese Beobachtung ist übereinstimmend mit der Literatur (Kuang et al. 2012).

Des Weiteren zeigen sich der systolische und im adjustierten Modell auch der diastolische Blutdruck korrelierend mit der PWV ( $r=0,888$  bzw.  $0,622$ ,  $p<0,001$ ). Auch diese Beobachtung findet sich in der Literatur wieder (Tholen et al. 2013; Ferreira et al. 2017). Im adjustierten Modell zeigt sich eine negative Korrelation der PWV mit dem Calcium-Phosphat-Produkt. Dieses Produkt entsteht eigentlich vermehrt bei zunehmender Niereninsuffizienz aufgrund einer verminderten Phosphat-Ausscheidung und einsetzendem sekundären Hyperparathyreoidismus (Cozzolino et al. 2009), und lagert sich in den Gefäßwänden ab (Kendrick, Kestenbaum, and Chonchol 2011). Zudem hat sich gezeigt, dass eine erhöhte PWV tendenziell mit einem erhöhten Calcium-Phosphat-Produkt vergesellschaftet ist (Goodman et al. 2000; Guerin et al. 2000; London et al. 1990) und ein erhöhtes Calcium-Phosphat-Produkt bei chronischer Niereninsuffizienz gar mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität einhergeht (Matschkal et al. 2019). Die Ergebnisse dieser Arbeit stehen ein wenig im Kontrast hierzu. Es fällt auf, dass das Calcium-Phosphat-Produkt der Probanden im Mittel relativ niedrig ist mit  $3,87 \pm 1,43 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$  und somit unter der kritischen Schwelle von  $\geq 4,5 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$  liegt, welche statistisch mit einer erhöhten Mortalität einhergehen würde (Block et al. 1998). Da die hier untersuchte Kohorte trotz des hohen Durchschnittsalters von  $67,34 \pm 14,28$  Jahren lediglich aus Patientinnen und Patienten besteht, die nach 6 Jahren Hämodialyse noch leben, bei einer 1-Jahres-Mortalität von 15,6% in Europa (Goodkin et al. 2003), besteht vielleicht ein Zusammenhang zu der ausbleibenden PWV-Zunahme, jedoch gilt es dies zunächst noch in weiteren Studien zu untersuchen.

Ein signifikanter Zusammenhang zu weiteren Laborparametern besteht in dieser Kohorte nicht. Insbesondere das CRP scheint keinen Einfluss auf die PWV zu haben. Dieses Ergebnis steht ebenfalls im Kontrast zu der Literatur. So konnte gezeigt werden, dass ein erhöhtes CRP ein unabhängiger Risikofaktor für Intimaveränderungen und atheroskleröse Plaques in einer Kohorte von Hämodialysepatienten ist (Stenvinkel et al. 1999).

Zusätzlich hat London et al. 2003 in einer Studie mit 138 Dialysepatienten gezeigt, dass das CRP positiv korreliert mit der aortalen PWV und auch der Veränderung der PWV über die Zeit (London et al. 2003; Cheng et al. 2008).

Jedoch wurden in dieser Studie Laborparameter alle 3 Monate analysiert und zudem jeweils der Mittelwert der letzten 3 Messungen herangezogen. Hierdurch wird eine mögliche Verzerrung durch Ausreißer des CRP, wie oben beschrieben, auf ein Minimum reduziert, sodass hier einer der Gründe für die diskrepanten Ergebnisse liegen könnte.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Albumin und der PWV konnte in dieser Studie nicht gezeigt werden ( $r=-1,59$ ,  $p=0,192$ ), jedoch suggeriert der negative Korrelationskoeffizient einen inversen Zusammenhang zwischen den beiden Parametern, was zu den Ergebnissen der Literatur passen würde (Cheng et al. 2008). Gleiches gilt für den Hb-Wert ( $p=0,25$ ) (Avramovski et al. 2013).

#### 4.3.2 $\Delta$ PWV gegen klinische Kenngrößen

In einem zweiten Schritt wurden nun die gleichen klinischen Kenngrößen gegen das  $\Delta$  der PWV korreliert und das Modell erneut auf das Alter adjustiert. Bezogen auf eine Kohorte aus Dialysepatienten gibt es hierzu in der Literatur bisher verhältnismäßig wenige Studien (Avramovski et al. 2013; Utescu et al. 2013; Matsumae et al. 2010; London et al. 2003). Es zeigen sich erneut hoch signifikante Korrelationen zum systolischen bzw. diastolischen Blutdruck ( $p=<0,001$ ). Zudem zeigt sich in dieser Korrelationsanalyse im adjustierten Modell eine schwache negative Korrelation zum Calcium-Phosphat-Produkt ( $p=0,05$ ). Ein Ergebnis, welches durchaus überrascht, ist eine zunehmende Verschlechterung der Nierenfunktion eigentlich assoziiert mit einem steigenden Calcium-Phosphat-Produkt und einer zunehmenden Gefäßsteifigkeit (siehe oben). Zudem fand beispielsweise Utescu et al. keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem  $\Delta$  der PWV und dem Calcium-Phosphat-Produkt. Laborparameter wurden in dieser Studie ähnlich dieser Arbeit nur einmalig erhoben (Utescu et al. 2013).

Anders als bei Avramovski et al. konnte keine signifikante Korrelation zu der Konzentration von Albumin im Serum festgestellt werden ( $r=-0,071$ ,  $p=0,562$ ), ebenso wenig für das Hämoglobin ( $r=-0,178$ ,  $p=0,143$ ) und das CRP ( $r=-0,044$ ,  $p=0,719$ ) (Avramovski et al. 2013). Das LDL, als einer der klinisch-laborchemischen Marker für den atherosklerösen Prozess (Lusis 2000) zeigt eine positive Korrelation ( $r=0,266$ ) mit der Veränderung der PWV über die Zeit ( $p=0,023$ ).

Diese Beobachtung findet sich in der Literatur teilweise wieder. So hat Matsumae et al. 2010 in einer Kohorte von 148 ESRD-Patienten untersucht, welche Faktoren die PWV innerhalb von 4 Jahren Beobachtungszeit steigen lassen. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang der cf-PWV mit dem LDL-Cholesterin (Matsumae et al. 2010).

Das Gesamtcholesterin hingegen weist in dieser Arbeit ebenfalls keine signifikante Korrelation mit dem  $\Delta$  der PWV auf, dies stimmt mit Avramovski et al. überein (Avramovski et al. 2013).

#### 4.3.3 $\Delta$ PWV gegen das $\Delta$ der klinischen Kenngrößen

In einem dritten Schritt wurde nun das  $\Delta$  der PWV mit dem  $\Delta$  der zu korrelierenden Kenngrößen analysiert. Hierbei zeigen sich erneut hoch signifikante Zusammenhänge zu dem systolischen und diastolischen Blutdruck ( $p < 0,001$ ). Ansonsten zeigen sich keinerlei Korrelationen, auch nach Adjustierung nicht. Um diese Ergebnisse mit Referenzstudien der Literatur zu vergleichen, fehlt es an solchen. Wobei hier erneut darauf hingewiesen werden sollte, dass die sorgfältige Analyse hinsichtlich signifikanter Korrelationen zu Änderungen von Laborparametern eine regelmäßige Laboruntersuchung nötig macht, als sie in dieser Arbeit praktiziert wurde.

#### 4.4 SCHLUSSFOLGERUNG

---

Eine erhöhte aortale PWV gilt als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen in der Gesamtbevölkerung (Ben-Shlomo et al. 2014; Vlachopoulos, Aznaouridis, and Stefanadis 2010), zudem haben weitere Studien gezeigt, dass insbesondere in einer Kohorte von ESRD-Patienten die PWV erhöht ist (Blacher et al. 1999; Ferreira et al. 2017). Ziel dieser Arbeit war es, den Verlauf der Pulswellengeschwindigkeit über einen Zeitraum von  $\pm 6$  Jahren in einer Kohorte von chronischen Dialysepatienten zu quantifizieren. Bei den 105 untersuchten Probanden zeigte sich im Mittel ein Anstieg der PWV um  $0,921 \pm 0,811$  m/s zum Zeitpunkt der 6-Jahres-Follow-Up-Erhebung. Prospektive Kohorten-Studien von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zeigen, dass ein Anstieg der PWV ab 1m/s zu einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität führt (Blacher et al. 1999; Guerin et al. 2008; Safar, Blacher, et al. 2002; Vlachopoulos, Aznaouridis, and Stefanadis 2010). Die primäre Fragestellung dieser Arbeit ist somit beantwortet.

Der Anstieg der PWV in einer Kohorte von chronischen Dialysepatienten- und patientinnen scheint aber keinesfalls linear zu verlaufen, zeigen insgesamt 17 der untersuchten Probanden dieser Arbeit gar eine Verbesserung der PWV, und auch die restlichen Studienteilnehmer unterscheiden sich in der Höhe der Veränderung der PWV teilweise deutlich. Vergleichbare Studien zeigen einen verhältnismäßig ähnlich-geringen Progress der PWV in einer Kohorte von ESRD-Probanden über die Zeit. Hier gilt es erneut die Arbeiten von Utescu et al. und Avramovski et al. zu nennen. Zwar ist hier der jährliche Anstieg der PWV mit 0,21 m/s pro Jahr (Avramovski et al. 2013) bzw. 0,84 m/s pro Jahr (Utescu et al. 2013) noch höher, als in dieser Arbeit, jedoch unterscheiden sich die Arbeiten hinsichtlich des Beobachtungszeitraums deutlich, da sich die Follow-Up-Periode in dieser Arbeit über einen Zeitraum von 72 Monaten erstreckte. Dies unterstreicht, wie eingangs bereits erwähnt, dass es sich hier wahrscheinlich um ein hoch-selektiertes, sehr „gesundes“ Kollektiv handelt.

Bei dem Vergleich der Ergebnisse mit Arbeiten, die auch die Fragestellung des Progresses der PWV beinhalten, diese jedoch in einem Kollektiv von CKD-Patienten allgemein, und nicht zwangsläufig terminal niereninsuffizienten Patienten untersuchten, fällt ebenfalls ein deutlicher Unterschied in der Höhe der PWV-Änderung über die Zeit auf. So zeigt sich hier sogar ein Anstieg von  $\geq 1$  m/s pro Jahr (Tholen et al. 2013; Krishnasamy et al. 2017; Townsend et al. 2018). Es scheint also, dass die Faktoren, die zu einer Veränderung der PWV bei CKD-Patienten führen, sich wahrscheinlich bereits deutlich vor Erreichen des ESRD-Status abspielen (Valdivielso et al. 2019). Die Ergebnisse sprechen womöglich für eine Art „Deckelung“ der absoluten PWV-Veränderung, sobald dieser Status, der mit einer bestimmten kardiovaskulären Konstitution einhergeht, erreicht ist.

In dieser Studie zeigte sich als primärer Faktor der Veränderung der PWV über die Zeit insbesondere der Blutdruck (systolisch und diastolisch) sowohl als absolute Werte, als auch die Änderung des Blutdrucks über die Zeit. Zudem hatte die Konzentration des LDL (mg/dl) und fraglich in einer inversen Beziehung das Calcium-Phosphat-Produkt nach Adjustierung der Modelle auf das Alter der Probanden einen signifikanten Zusammenhang mit dem PWV-Anstieg. Unterschiede in der Höhe der Veränderung konnten außerdem bezogen auf das Alter, das Geschlecht, den Rauchstatus (invers) und das Vorliegen einer KHK beobachtet werden, jedoch nicht auf einem Signifikanzniveau. Es konnte zu keinem Zeitpunkt eine Korrelation zwischen der PWV und Diabetes Mellitus gefunden werden, weder bei der Baseline-Erhebung noch bei der Follow-Up-Erhebung, zudem fand das Gesamtcholesterin oder der Status der arteriellen Hypertonie ebenfalls keine Signifikanz zur Rate der Zunahme der PWV.

Diese Ergebnisse sprechen ein wenig dafür, dass die traditionellen Risikofaktoren wie der arterielle Hypertonus, Adipositas, männliches Geschlecht, Hypercholesterinämie, Raucherstatus, etc. bei bereits dialysepflichtigen Patienten und Patientinnen eine untergeordnete Rolle im Voranschreiten der PWV spielen. Auch metabolische Veränderungen im Calcium, dem Phosphat oder dem Parathormon zeigen in dieser Studie keine Korrelation, wenngleich diese bekanntermaßen eine Rolle in der Kalzifizierung von Gefäßen spielen (Kendrick, Kestenbaum, and Chonchol 2011; London et al. 2008).

Diese Findungen stimmen mit anderen Studien überein, scheinen nicht-traditionelle Risikofaktoren, wie ein Vitamin-D-Mangel, Hyperfibrinogenämie, Homocysteinämie, oxidativer Stress, chronische Infektionen, Ansammlung von Vasokonstriktoren durch verminderte Ausscheidung, endotheliale Dysfunktionen, eine Hyperphosphatämie oder generell die Folgen der Urämie, wie beispielsweise ein vermehrtes Vorkommen von AGEs, deutlich häufiger in ESRD-Kollektiven vorzukommen, als in der Gesamtbevölkerung (Zoccali et al. 2005; Avramovski et al. 2013; Miyata et al. 1998; Miyata et al. 1996). Untersuchungen hierzu waren jedoch nicht Teil dieser Arbeit.

Die PWV korreliert signifikant mit dem Blutdruck, dies ist sowohl das Ergebnis dieser Arbeit als auch von weiteren Studien aus der Literatur (Kis et al. 2008; Mitchell 2015; Kim et al. 2007; Li et al. 2018). Es sollte also womöglich das Ziel sein in der zukünftigen Betreuung und Versorgung von Dialysepatienten, beide Parameter regelmäßig zu messen, um so ein aufschlussreicherer kardiovaskuläres Risikoprofil erstellen zu können. Zudem könnte eine Verbesserung der PWV, beispielsweise durch eine sich weiter verbessernde Blutdrucktherapie, bzw. womöglich auch eine Therapie der nicht-traditionellen Risikofaktoren (siehe oben) die Lebenserwartung der Dialysepatienten erhöhen. Schließlich sollten weitere Studien durchgeführt werden mit dem Ziel, ob beispielsweise der Blutdruck oder das LDL, welche in dieser Studie eine starke Korrelation zum Voranschreiten der Gefäßsteifigkeit präsentierten, eine gewisse Kausalität dieses Voranschreitens erklären und dementsprechend als unabhängige Risikofaktoren hierfür anzusehen sind. Hierfür ist gegebenenfalls auch eine größere Studienpopulation notwendig (Utescu et al. 2013).

## 4.5 EINSCHRÄNKUNGEN DER ARBEIT

---

Bisher gibt verhältnismäßig wenige Studien, die konkret die Veränderung der PWV über einen definierten Zeitraum analysieren (Krishnasamy et al. 2017; Tholen et al. 2013; Avramovski et al. 2013; Utescu et al. 2013; London et al. 2003; Matsumae et al. 2010).

Schaut man sich zunächst die Größe und Art der Kohorte an sich an, so fällt auf, dass die Rekrutierung in die ISAR-Studie nicht zufällig erfolgte. Die Probanden und Probandinnen mussten allesamt bereits mindestens 90 Tage in der Dialysetherapie sein, zudem mussten sie mindestens 18 Jahre alt sein und durften an keinerlei chronischer Infektion oder malignen Erkrankung leiden. Zudem besteht durch die alleinige Rekrutierung aus München und der Umgebung ein überdurchschnittlicher Anteil an kaukasischen Teilnehmern und Teilnehmerinnen verglichen zur Weltbevölkerung. Somit ist das Kollektiv nicht mit der Gesamtbevölkerung zu vergleichen (Schmaderer et al. 2016).

Die PWV-Messung an sich stellt eine weitere mögliche Einschränkung dieser Arbeit dar. In dieser Arbeit wurde die Messung einmalig vor Beginn einer Dialysesitzung mit Hilfe des Mobil-O-Graphen durchgeführt. Hierbei wurden 10 valide Messungen durchgeführt und von diesen die ersten 3, als sogenannte „Office-PWV“ für diese Studie verwendet. Dieser Umstand führt zu dem nicht geringen Risiko, Blutdruckschwankungen, welche insbesondere Dialysepatienten durch die regelmäßige Blutwäsche erleiden, bei der Messung der PWV miteinzubeziehen. Zudem ist der typische Dialysepatient einen regelmäßigen, gleichbleibenden und sorgfältigen Ablauf gewohnt. Eine prädialytische PWV-Messung, die mit einer möglichen Änderung des Tagesablaufs vergesellschaftet ist und zudem von einer unbekanntem Person durchgeführt wird, könnte den Blutdruck durch bspw. Aufregung weiter verfälschen.

Eine Einzelmessung ist also immer nur eine Momentaufnahme, die zu verfälschten PWV-Werten führen könnte (Sarafidis et al. 2017). Als weiteren Punkt bezogen auf die Art der Messung in dieser Arbeit lässt sich kritisieren, dass sie stets eine indirekte Messung bedeutet, welche anhand der bereits oben beschriebenen Software in die echte PWV umgerechnet wird. Zwar wurde diese Methode bereits in mehreren Studien validiert, doch bleibt sie eine nicht der Genauigkeit des Goldstandards-entsprechende Schätzung (Sarafidis et al. 2014; Wassertheurer et al. 2010).

Ein weiterer Kritikpunkt, welcher eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien teilweise erschwert, ist die lediglich punktuell durchgeführte Analyse der Laborparameter. Hierdurch kommt es ähnlich der PWV-Messung nur zu Momentaufnahmen der Blutkonzentrationen der zu untersuchenden Metaboliten. Mögliche Ausreißer verzerren das Ergebnis und lassen so keinen Rückschluss auf den Dialysepatienten im Allgemeinen zu. Dies betrifft insbesondere variable Laborwerte wie beispielsweise das CRP (Beerenhout et al. 2003; Kaysen et al. 2000).

## 4.6 ZUSAMMENFASSUNG

---

Das primäre Ziel dieser Arbeit war es, die Veränderung der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) in einer Kohorte von chronischen Dialysepatienten über einen Zeitraum von 6 Jahren zu quantifizieren und in einem zweiten Schritt mögliche Assoziationen dieser Veränderung zu anderen klinischen Parametern aufzudecken.

Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurden insgesamt 105 Patientinnen und Patienten als Teil der Kohorte der ISAR-Studie aus München und der Umgebung aus teils ambulanten und teils stationären Dialysezentren über einen Zeitraum von 72 Monaten untersucht. Die Messung der PWV erfolgte zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung, sowie zum 6-Jahres-Follow-Up mithilfe eines Mobil-O-Graphen. Dieser erfasst oszillometrisch am Oberarm eine periphere Pulswelle und berechnet hieraus anhand einer integrierten Transferfunktion (ARC-Solver-Methode, Austrian Institute of Technology, Vienna, Austria) die zentrale, aortale Pulswellengeschwindigkeit. Neben der Messung erfolgte zudem eine Datenerhebung relevanter klinischer Parameter wie beispielsweise Laborwerte, Dialyseprotokolle und Hospitalisierungen aufgrund kardiovaskulärer Events. Die PWV-Änderung im Laufe der Zeit wurde quantifiziert und mithilfe des Pearson-Korrelationskoeffizienten nach Adjustierung auf das Alter mit bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren korreliert, Mittelwertvergleiche erfolgten anhand von t-Tests für abhängige und unabhängige Stichproben.

Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 74,1 Monaten zeigte sich ein signifikanter Anstieg der PWV von 9,25 m/s auf 10,18 m/s ( $p < 0,001$ ), entsprechend einer jährlichen Veränderung um 0,15 m/s. Patienten mit einem arteriellen Hypertonus hatten eine signifikant höhere PWV (10,47 m/s) als Patienten mit normalem Blutdruck (8,91 m/s,  $p = 0,034$ ). Der Pearson-Korrelationskoeffizient zeigte nach Adjustierung auf das Alter eine signifikante Korrelation zwischen dem Blutdruck und sowohl der 6-Jahres-Follow-Up-PWV (systolisch  $r = 0,89$  diastolisch  $r = 0,62$ ,  $p < 0,001$ ) als auch  $\Delta$ PWV (systolisch  $r = 0,71$  diastolisch  $r = 0,48$ ,  $p < 0,001$ ). Zusätzlich korrelierte nach Adjustierung für das Alter  $\Delta$ PWV mit dem LDL-Cholesterin ( $r = 0,27$ ,  $p = 0,023$ ). Weder die 6-Jahres-Follow-Up-PWV noch  $\Delta$ PWV zeigten signifikante Assoziationen zu anderen traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes, Hypercholesterinämie oder Adipositas.

Die durchschnittliche Veränderung der Pulswellengeschwindigkeit pro Jahr in unserer Kohorte zeigte sich jedoch signifikant geringer im Vergleich zu anderen Studien mit einem kürzerem Beobachtungszeitraum. Einer der Hauptgründe könnte die lange Nachbeobachtungszeit sein,

mit dem Auftreten mehrerer Todesfälle in der Primärkohorte der ISAR-Studie vor Erreichen des 6-Jahres-Follow-Ups, und damit einer Einbeziehung von jüngeren und möglicherweise gesünderen Patienten. Die Gründe für die Verlangsamung des kardiovaskulären Risikoprofils und dem damit einhergehenden geringeren Sterblichkeitsrisiko in dieser Subkohorte bleiben unklar und bedürfen weiterer Untersuchungen.

## 5.) ABBILDUNGSVERZEICHNIS

---

- Abbildung 1: 5 Stadien der chronischen Nierenerkrankung (KDIGO 2013)
- Abbildung 2: Schematischer Aufbau eines Nephrons (Schünke M. 2009)
- Abbildung 3: Sphygmograph von Marey (Marey 1860)
- Abbildung 4: Kompositum aus antegrader und reflektierter Druckwelle im physiologischen Zustand (Luetkens 2012)
- Abbildung 5: Kompositum aus antegrader und reflektierter Pulswelle bei erhöhter PWV (Luetkens 2012)
- Abbildung 6: Mobil-O-Graph mit Manschette Größe M (I.E.M.)
- Abbildung 7: Messvorgang des Mobil-O-Graphen (I.E.M.)
- Abbildung 8: Flussdiagramm zur Darstellung der Entwicklung des Kollektivs dieser Dissertation
- Abbildung 9: Kreisdiagramm der Geschlechtsverteilung des Studienkollektivs
- Abbildung 10: Histogramm zur Altersverteilung des Studienkollektivs
- Abbildung 11: Zugrundeliegende Erkrankungen der Dialysepflichtigkeit
- Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren
- Abbildung 13: Boxplot des CCI-Index aufgeteilt nach dem Geschlecht zum Zeitpunkt der Baseline Erhebung
- Abbildung 14: Boxplots des CCI-Index aufgeteilt nach dem Geschlecht zum Zeitpunkt der 6-Jahres-Follow-Up-Erhebung
- Abbildung 15: Boxplot mit abgebildeten Mittelwerten der PWV aufgeteilt nach dem Zeitpunkt der Messung
- Abbildung 16: Boxplot mit abgebildeten Mittelwerten der PWV-Differenz aufgeteilt auf das Geschlecht
- Abbildung 17: Boxplot mit abgebildeten Mittelwerten der 6-Jahres-PWV aufgeteilt nach Patienten und Patientinnen mit Herzklappenerkrankungen und ohne Herzklappenerkrankungen
- Abbildung 18: Streudiagramm zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen der 6-Jahres-PWV und dem Alter
- Abbildung 19: Streudiagramm zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen der 6-Jahres-PWV und dem CCI zum Zeitpunkt der 6-Jahres-Erhebung
- Abbildung 20: Streudiagramm zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen der 6-Jahres-PWV und dem pSBP
- Abbildung 21/22/23/24: Streudiagramme zwischen  $\Delta$ PWV und verschiedenen Parametern der Kohorte
- Abbildung 25/26: Streudiagramme zwischen  $\Delta$ PWV und dem  $\Delta$  verschiedener Parameter der Kohorte

## 6.) TABELLENVERZEICHNIS

---

Tabelle 1: Ein-und Ausschlusskriterien für das Studienkollektiv

Tabelle 2: Anthropometrische Daten zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung

Tabelle 3: Auszug relevanter Labordaten zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung

Tabelle 4: Hämodynamik zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung

Tabelle 5: Hämodynamik zum Zeitpunkt der Follow-Up-Erhebung

Tabelle 6: Auszug relevanter Labordaten zum Zeitpunkt des 6-Jahres-Follow-Up

Tabelle 7: Mittelwerte der 6-Jahres-PWV unterteilt in einzelne Gruppen

Tabelle 8: Mittelwerte der  $\Delta$ PWV zwischen der Baseline-Erhebung und der 6JFU-Erhebung unterteilt in einzelne Gruppen

Tabelle 9: Korrelationsanalysen zwischen der 6-Jahres-PWV und relevanten klinischen Parametern

Tabelle 10: Korrelationsanalysen zwischen der PWV-Differenz der Baseline-und Follow-Up-Erhebung und relevanten klinischen Parametern

Tabelle 11: Korrelationsanalysen zwischen der PWV-Differenz der Baseline-und Follow-Up-Erhebung und der Differenz relevanter klinischer Parameter

## 7.) ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

---

Chronische Niereninsuffizienz im Endstadium = ESRD  
Chronische Niereninsuffizienz = CKD  
Pulswellengeschwindigkeit = PWV  
„Kidney Disease: Improving Global Outcomes“ = KDIGO  
Glomeruläre Filtrationsrate = GFR  
Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate = eGFR  
Akutes Nierenversagen = ANV  
Druckdifferenz = P  
Onkotischer Druck =  $\pi_{\text{kap}}$   
Hydrostatischer Druck =  $P_{\text{kap}}$   
Renaler Blutfluss = RBF  
Juxtaglomerulärer Apparat = JGA  
Kilodalton = kDa  
Antidiuretisches Hormon = ADH  
Renin-Angiotensin-Aldosteron-System = RAAS  
Atriales natriuretisches Peptid = ANP  
Erythropoetin = EPO  
Herzzeitvolumen = HZV  
Intrarenaler Gefäßwiderstand = RVR  
Parathormon = PTH  
Advanced Glycation Endproducts = AGE  
Cockcroft und Gault Formel = CGF  
Angiotensin-Converting-Enzym = ACE  
Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonist = AT1  
Dipeptidylpeptidase-4 = DPP4  
Sodium dependent glucose co-transporter 2 = SGLT2  
Fraktionierte Harnstoffclearance pro Zeit =  $KT/V$   
Humanes Leukozyten-Antigen = HLA  
Systolischer Blutdruck = SBP  
Diastolischer Blutdruck = DBP  
carotid-femoral PWV = cf-PWV  
Blutdruck = BP  
Elektrokardiographie = EKG  
Retinale Netzhautanalyse = RVA  
Pulswellenanalyse = PWA  
Mittelwert = MW  
Autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung = ARPKD  
Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung = ADPKD  
Charlson-Comorbidity-Index = CCI

Modifizierter Charlson-Comorbidity-Index = aCCI

Transischämische Attacke = TIA

Periphere arterielle Verschlusskrankheit = pAVK

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung = COPD

Arterieller Mitteldruck = MAD

Herzfrequenz = Hf

Differenz der Mittelwerte =  $\Delta MW$

Konfidenzintervall zum Niveau von 95% der Differenz der Mittelwerte = KI95  $\Delta MW$

Korrelationskoeffizient nach Pearson = r

Bestimmtheitsmaß =  $R^2$

cardiovascular disease = CVD

femoral-ankle PWV = fa-PWV

Aortenstenose = AS

## 8.) REFERENZLISTE

---

### reference list

- Anders, H. J., K. Andersen, and B. Stecher. 2013. 'The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease', *Kidney Int*, 83: 1010-6.
- Andreoli, M. C. C., and C. Totoli. 2020. 'Peritoneal Dialysis', *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 66Suppl 1: s37-s44.
- Andrews, P. A. 2002. 'Renal transplantation', *BMJ*, 324: 530-4.
- Anglicheau, D., C. Tinel, G. Canaud, A. Loupy, J. Zuber, M. Delville, C. Rabate, A. Scemla, R. Snanoudj, R. Sberro-Soussan, M. F. Mamzer-Bruneel, L. Bererhi, F. Martinez, M. O. Timsit, M. Rabant, J. M. Correas, F. Bienaime, J. P. Duong, O. Helenon, D. Prie, A. Mejean, and C. Legendre. 2019. '[Renal transplantation: Procedure and early follow-up]', *Nephrol Ther*, 15: 469-84.
- Aviv, A. 2001. 'Salt and hypertension: the debate that begs the bigger question', *Arch Intern Med*, 161: 507-10.
- Avolio, A. P., S. G. Chen, R. P. Wang, C. L. Zhang, M. F. Li, and M. F. O'Rourke. 1983. 'Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community', *Circulation*, 68: 50-8.
- Avramovski, P., P. Janakievska, K. Sotiroski, and A. Sikole. 2013. 'Accelerated progression of arterial stiffness in dialysis patients compared with the general population', *Korean J Intern Med*, 28: 464-74.
- Bailey, C. J., J. L. Gross, A. Pieters, A. Bastien, and J. F. List. 2010. 'Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial', *Lancet*, 375: 2223-33.
- Beerenhout, C. H., J. P. Kooman, F. M. van der Sande, C. Hackeng, and K. M. Leunissen. 2003. 'C-reactive protein levels in dialysis patients are highly variable and strongly related to comorbidity', *Nephrol Dial Transplant*, 18: 221.
- Bell, P. D., J. Y. Lapointe, and J. Peti-Peterdi. 2003. 'Macula densa cell signaling', *Annu Rev Physiol*, 65: 481-500.
- Ben-Shlomo, Y., M. Spears, C. Boustred, M. May, S. G. Anderson, E. J. Benjamin, P. Boutouyrie, J. Cameron, C. H. Chen, J. K. Cruickshank, S. J. Hwang, E. G. Lakatta, S. Laurent, J. Maldonado, G. F. Mitchell, S. S. Najjar, A. B. Newman, M. Ohishi, B. Pannier, T. Pereira, R. S. Vasan, T. Shokawa, K. Sutton-Tyrell, F. Verbeke, K. L. Wang, D. J. Webb, T. Willum Hansen, S. Zoungas, C. M. McEniery, J. R. Cockcroft, and I. B. Wilkinson. 2014. 'Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects', *J Am Coll Cardiol*, 63: 636-46.
- Blacher, J., A. P. Guerin, B. Pannier, S. J. Marchais, and G. M. London. 2001. 'Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease', *Hypertension*, 38: 938-42.
- Blacher, J., A. P. Guerin, B. Pannier, S. J. Marchais, M. E. Safar, and G. M. London. 1999. 'Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease', *Circulation*, 99: 2434-9.
- Blacher, J., M. E. Safar, A. P. Guerin, B. Pannier, S. J. Marchais, and G. M. London. 2003. 'Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease', *Kidney Int*, 63: 1852-60.
- Block, G. A., T. E. Hulbert-Shearon, N. W. Levin, and F. K. Port. 1998. 'Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study', *Am J Kidney Dis*, 31: 607-17.
- Boutouyrie, P., A. I. Tropeano, R. Asmar, I. Gautier, A. Benetos, P. Lacolley, and S. Laurent. 2002. 'Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study', *Hypertension*, 39: 10-5.
- Camplain, R., M. L. Meyer, H. Tanaka, P. Palta, S. K. Agarwal, D. Aguilar, K. R. Butler, and G. Heiss. 2016. 'Smoking Behaviors and Arterial Stiffness Measured by Pulse Wave Velocity in

- Older Adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study', *Am J Hypertens*, 29: 1268-75.
- Canturk, E., B. Cakal, O. Karaca, O. Omaygenc, S. Salihi, A. Ozyuksel, and A. Akcevin. 2017. 'Changes in Aortic Pulse Wave Velocity and the Predictors of Improvement in Arterial Stiffness Following Aortic Valve Replacement', *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 23: 248-55.
- Chen, Y., J. Shi, T. C. Xia, R. Xu, X. He, and Y. Xia. 2019. 'Preservation Solutions for Kidney Transplantation: History, Advances and Mechanisms', *Cell Transplant*, 28: 1472-89.
- Cheng, H. T., X. Xu, P. S. Lim, and K. Y. Hung. 2021. 'Worldwide Epidemiology of Diabetes-Related End-Stage Renal Disease, 2000-2015', *Diabetes Care*, 44: 89-97.
- Cheng, L. T., L. J. Tang, H. M. Chen, W. Tang, and T. Wang. 2008. 'Relationship between serum albumin and pulse wave velocity in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis', *Vasc Health Risk Manag*, 4: 871-6.
- Cho, Y. W., P. I. Terasaki, J. M. Cecka, and D. W. Gjertson. 1998. 'Transplantation of kidneys from donors whose hearts have stopped beating', *N Engl J Med*, 338: 221-5.
- Cobo, G., B. Lindholm, and P. Stenvinkel. 2018. 'Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis', *Nephrol Dial Transplant*, 33: iii35-iii40.
- Cockcroft, D. W., and M. H. Gault. 1976. 'Prediction of creatinine clearance from serum creatinine', *Nephron*, 16: 31-41.
- Collins, A. J. 2003. 'Cardiovascular mortality in end-stage renal disease', *Am J Med Sci*, 325: 163-7.
- Cooper, M. E., V. Perkovic, J. B. McGill, P. H. Groop, C. Wanner, J. Rosenstock, U. Hehnke, H. J. Woerle, and M. von Eynatten. 2015. 'Kidney Disease End Points in a Pooled Analysis of Individual Patient-Level Data From a Large Clinical Trials Program of the Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Linagliptin in Type 2 Diabetes', *Am J Kidney Dis*, 66: 441-9.
- Cozzolino, M., P. Ciceri, E. M. Volpi, L. Olivi, and P. G. Messa. 2009. 'Pathophysiology of calcium and phosphate metabolism impairment in chronic kidney disease', *Blood Purif*, 27: 338-44.
- Deen, W. M. 2004. 'What determines glomerular capillary permeability?', *J Clin Invest*, 114: 1412-4.
- Diaz, A., Y. Zocalo, D. Bia, S. Wray, and E. C. Fischer. 2018. 'Reference intervals and percentiles for carotid-femoral pulse wave velocity in a healthy population aged between 9 and 87 years', *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 20: 659-71.
- Dietel, M, N Suttrop, M Möckel, and B Siegmund. 2017. *Harrisons Innere Medizin* (ABW Wissenschaftsverlag).
- Dousdampanis, P., K. Trigka, and C. Fourtounas. 2012. 'Diagnosis and management of chronic kidney disease in the elderly: a field of ongoing debate', *Aging Dis*, 3: 360-72.
- Eckardt KU1, Berns JS, Rocco MV, and Kasiske BL. 2009. 'Definition and classification of CKD: the debate should be about patient prognosis--a position statement from KDOQI and KDIGO', *American Journal of Kidney Disease*, 53: 915-20.
- Elliott, D. A. 2000. 'Hemodialysis', *Clin Tech Small Anim Pract*, 15: 136-48.
- Ferreira, J. P., N. Girerd, B. Pannier, P. Rossignol, and G. M. London. 2017. 'High Pulse-Wave Velocity Defines a Very High Cardiovascular Risk Cohort of Dialysis Patients under Age 60', *Am J Nephrol*, 45: 72-81.
- Ford, M. L., L. A. Tomlinson, T. P. Chapman, C. Rajkumar, and S. G. Holt. 2010. 'Aortic stiffness is independently associated with rate of renal function decline in chronic kidney disease stages 3 and 4', *Hypertension*, 55: 1110-5.
- Frangos, S. G., V. Gahtan, and B. Sumpio. 1999. 'Localization of atherosclerosis: role of hemodynamics', *Arch Surg*, 134: 1142-9.
- Garcia-Garcia, G., P. Harden, and J. Chapman. 2012. 'The global role of kidney transplantation', *Indian J Nephrol*, 22: 77-82.
- Garg, A. X., A. Papaioannou, N. Ferko, G. Campbell, J. A. Clarke, and J. G. Ray. 2004. 'Estimating the prevalence of renal insufficiency in seniors requiring long-term care', *Kidney Int*, 65: 649-53.
- Gekle, Michael, Erhard Wischmeyer, Stefan Gründer, Marlen Petersen, and Albrecht Schwab. 2015. *Taschenlehrbuch Physiologie* (Thieme).
- Gewin, L., R. Zent, and A. Pozzi. 2017. 'Progression of chronic kidney disease: too much cellular talk causes damage', *Kidney Int*, 91: 552-60.
- Go, A. S., G. M. Chertow, D. Fan, C. E. McCulloch, and C. Y. Hsu. 2004. 'Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization', *N Engl J Med*, 351: 1296-305.

- Goodkin, D. A., J. L. Bragg-Gresham, K. G. Koenig, R. A. Wolfe, T. Akiba, V. E. Andreucci, A. Saito, H. C. Rayner, K. Kurokawa, F. K. Port, P. J. Held, and E. W. Young. 2003. 'Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)', *J Am Soc Nephrol*, 14: 3270-7.
- Goodman, W. G., J. Goldin, B. D. Kuizon, C. Yoon, B. Gales, D. Sider, Y. Wang, J. Chung, A. Emerick, L. Greaser, R. M. Elashoff, and I. B. Salusky. 2000. 'Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis', *N Engl J Med*, 342: 1478-83.
- Group, Dcct Edic Research, I. H. de Boer, W. Sun, P. A. Cleary, J. M. Lachin, M. E. Molitch, M. W. Steffes, and B. Zinman. 2011. 'Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes', *N Engl J Med*, 365: 2366-76.
- Group, Sprint Research, J. T. Wright, Jr., J. D. Williamson, P. K. Whelton, J. K. Snyder, K. M. Sink, M. V. Rocco, D. M. Reboussin, M. Rahman, S. Oparil, C. E. Lewis, P. L. Kimmel, K. C. Johnson, D. C. Goff, Jr., L. J. Fine, J. A. Cutler, W. C. Cushman, A. K. Cheung, and W. T. Ambrosius. 2015. 'A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control', *N Engl J Med*, 373: 2103-16.
- Guerin, A. P., G. M. London, S. J. Marchais, and F. Metivier. 2000. 'Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease', *Nephrol Dial Transplant*, 15: 1014-21.
- Guerin, A. P., B. Pannier, F. Metivier, S. J. Marchais, and G. M. London. 2008. 'Assessment and significance of arterial stiffness in patients with chronic kidney disease', *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 17: 635-41.
- Haraldsson, B., J. Nystrom, and W. M. Deen. 2008. 'Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria', *Physiol Rev*, 88: 451-87.
- Hashimoto, J., and S. Ito. 2010. 'Pulse pressure amplification, arterial stiffness, and peripheral wave reflection determine pulsatile flow waveform of the femoral artery', *Hypertension*, 56: 926-33.
- Hemmelgarn, B. R., B. J. Manns, A. Lloyd, M. T. James, S. Klarenbach, R. R. Quinn, N. Wiebe, M. Tonelli, and Network Alberta Kidney Disease. 2010. 'Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes', *JAMA*, 303: 423-9.
- Hillege, H. L., W. M. Janssen, A. A. Bak, G. F. Diercks, D. E. Grobbee, H. J. Crijns, W. H. Van Gilst, D. De Zeeuw, P. E. De Jong, and Group Prevend Study. 2001. 'Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity', *J Intern Med*, 249: 519-26.
- Holick, M. F. 2010. *Vitamin D*  
(Humana Press).
- I.E.M. 'Mobil-O-Graph', Accessed December 18, 2020. <https://www.iem.de/mobil-o-graph>.
- Ie, E., W. Mook, and A. P. Shapiro. 1996. 'Systolic hypertension in critical aortic stenosis and the effect of valve replacement', *J Hum Hypertens*, 10: 65-7.
- Iqbal, A. M., and S. F. Jamal. 2020. 'Essential Hypertension.' in, *StatPearls* (Treasure Island (FL)).
- Jafar, T. H., C. H. Schmid, M. Landa, I. Giatras, R. Toto, G. Remuzzi, G. Maschio, B. M. Brenner, A. Kamper, P. Zucchelli, G. Becker, A. Himmelmann, K. Bannister, P. Landais, S. Shahinfar, P. E. de Jong, D. de Zeeuw, J. Lau, and A. S. Levey. 2001. 'Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data', *Ann Intern Med*, 135: 73-87.
- James Tattersall, Friedo Dekker, Olof Heimbürger, Kitty J. Jager, Norbert Lameire, Elizabeth Lindley, Wim Van Biesen, Raymond Vanholder, and Carmine Zoccali. 2011. 'When to start dialysis: updated guidance following publication of the Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study', *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26: 2082-86.
- Jatoi, N. A., P. Jerrard-Dunne, J. Feely, and A. Mahmud. 2007. 'Impact of smoking and smoking cessation on arterial stiffness and aortic wave reflection in hypertension', *Hypertension*, 49: 981-5.
- JC, Bramwell, and Hill AV. 1922. 'The velocity of pulse wave in man', *Proceedings of the royal society B*, 93: 298-306.
- Jelkmann, W. 2011. 'Regulation of erythropoietin production', *J Physiol*, 589: 1251-8.

- Jia, L., W. Zhang, J. Ma, X. Chen, L. Chen, Z. Li, G. Cai, J. Huang, J. Zhang, X. Bai, Z. Feng, X. Sun, and X. Chen. 2017. 'Pulse Pressure, Instead of Brachium-Ankle Pulse Wave Velocity, is Associated with Reduced Kidney Function in a Chinese Han Population', *Kidney Blood Press Res*, 42: 43-51.
- Judson, G. L., A. D. Rubinsky, M. G. Shlipak, R. Katz, H. Kramer, D. R. Jacobs, Jr., M. C. Odden, and C. A. Peralta. 2018. 'Longitudinal Blood Pressure Changes and Kidney Function Decline in Persons Without Chronic Kidney Disease: Findings From the MESA Study', *Am J Hypertens*, 31: 600-08.
- Kaysen, G. A., J. A. Dubin, H. G. Muller, L. M. Rosales, and N. W. Levin. 2000. 'The acute-phase response varies with time and predicts serum albumin levels in hemodialysis patients. The HEMO Study Group', *Kidney Int*, 58: 346-52.
- KDIGO. 2013. 'Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease', *Kidney International Supplements*, 3.
- Kendrick, J., B. Kestenbaum, and M. Chonchol. 2011. 'Phosphate and cardiovascular disease', *Adv Chronic Kidney Dis*, 18: 113-9.
- Kim, E. J., C. G. Park, J. S. Park, S. Y. Suh, C. U. Choi, J. W. Kim, S. H. Kim, H. E. Lim, S. W. Rha, H. S. Seo, and D. J. Oh. 2007. 'Relationship between blood pressure parameters and pulse wave velocity in normotensive and hypertensive subjects: invasive study', *J Hum Hypertens*, 21: 141-8.
- Kis, E., O. Cseprekal, Z. Horvath, G. Katona, B. C. Fekete, E. Hrapka, A. Szabo, A. J. Szabo, A. Fekete, and G. S. Reusz. 2008. 'Pulse wave velocity in end-stage renal disease: influence of age and body dimensions', *Pediatr Res*, 63: 95-8.
- Krishnasamy, R., S. J. Tan, C. M. Hawley, D. W. Johnson, T. Stanton, K. Lee, D. W. Mudge, S. Campbell, G. J. Elder, N. D. Toussaint, and N. M. Isbel. 2017. 'Progression of arterial stiffness is associated with changes in bone mineral markers in advanced CKD', *BMC Nephrol*, 18: 281.
- Kuang, D. W., C. L. Li, U. I. Kuok, K. Cheung, W. I. Lio, and J. Xin. 2012. 'Risk factors associated with brachial-ankle pulse wave velocity among peritoneal dialysis patients in Macao', *BMC Nephrol*, 13: 143.
- Lamb, E. J., J. Wood, H. J. Stowe, S. E. O'Riordan, M. C. Webb, and R. N. Dalton. 2005. 'Susceptibility of glomerular filtration rate estimations to variations in creatinine methodology: a study in older patients', *Ann Clin Biochem*, 42: 11-8.
- Lambers Heerspink, H. J., and D. de Zeeuw. 2013. 'Novel drugs and intervention strategies for the treatment of chronic kidney disease', *Br J Clin Pharmacol*, 76: 536-50.
- Laurent, S., P. Boutouyrie, R. Asmar, I. Gautier, B. Laloux, L. Guize, P. Ducimetiere, and A. Benetos. 2001. 'Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients', *Hypertension*, 37: 1236-41.
- Laurent, S., J. Cockcroft, L. Van Bortel, P. Boutouyrie, C. Giannattasio, D. Hayoz, B. Pannier, C. Vlachopoulos, I. Wilkinson, H. Struijker-Boudier, and Arteries European Network for Non-invasive Investigation of Large. 2006. 'Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications', *Eur Heart J*, 27: 2588-605.
- Levey, A. S., C. Becker, and L. A. Inker. 2015. 'Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review', *JAMA*, 313: 837-46.
- Levey, A. S., J. P. Bosch, J. B. Lewis, T. Greene, N. Rogers, and D. Roth. 1999. 'A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group', *Ann Intern Med*, 130: 461-70.
- Levey, A. S., L. A. Stevens, C. H. Schmid, Y. L. Zhang, A. F. Castro, 3rd, H. I. Feldman, J. W. Kusek, P. Eggers, F. Van Lente, T. Greene, J. Coresh, and E. P. I. Ckd. 2009. 'A new equation to estimate glomerular filtration rate', *Ann Intern Med*, 150: 604-12.
- Lewis, E. J., L. G. Hunsicker, R. P. Bain, and R. D. Rohde. 1993. 'The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group', *N Engl J Med*, 329: 1456-62.
- Li, X., Q. Jiang, W. Wu, X. Xu, L. Miao, L. Jin, L. Xue, T. Huang, J. Di, J. Liu, and X. He. 2018. 'Night-time blood pressure and pulse wave velocity in dialysis patients', *Clin Exp Nephrol*, 22: 173-78.

- Lindeman, R. D., and R. Goldman. 1986. 'Anatomic and physiologic age changes in the kidney', *Exp Gerontol*, 21: 379-406.
- Lindeman, R. D., J. Tobin, and N. W. Shock. 1985. 'Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age', *J Am Geriatr Soc*, 33: 278-85.
- Lindroos, M., M. Kupari, J. Heikkila, and R. Tilvis. 1993. 'Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample', *J Am Coll Cardiol*, 21: 1220-5.
- Liu, J., Z. Huang, D. T. Gilbertson, R. N. Foley, and A. J. Collins. 2010. 'An improved comorbidity index for outcome analyses among dialysis patients', *Kidney Int*, 77: 141-51.
- Liu, P. Y., W. C. Tsai, C. C. Lin, C. H. Hsu, Y. Y. Haung, and J. H. Chen. 2004. 'Invasive measurements of pulse wave velocity correlate with the degree of aortic valve calcification and severity associated with matrix metalloproteinases in elderly patients with aortic valve stenosis', *Clin Sci (Lond)*, 107: 415-22.
- Liyanage, T., T. Ninomiya, V. Jha, B. Neal, H. M. Patrice, I. Okpechi, M. H. Zhao, J. Lv, A. X. Garg, J. Knight, A. Rodgers, M. Gallagher, S. Kotwal, A. Cass, and V. Perkovic. 2015. 'Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review', *Lancet*, 385: 1975-82.
- London, G. M., S. J. Marchais, A. P. Guerin, P. Boutouyrie, F. Metivier, and M. C. de Vernejoul. 2008. 'Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD', *J Am Soc Nephrol*, 19: 1827-35.
- London, G. M., S. J. Marchais, A. P. Guerin, F. Metivier, H. Adda, and B. Pannier. 2003. 'Inflammation, arteriosclerosis, and cardiovascular therapy in hemodialysis patients', *Kidney Int Suppl*: S88-93.
- London, G. M., S. J. Marchais, M. E. Safar, A. F. Genest, A. P. Guerin, F. Metivier, K. Chedid, and A. M. London. 1990. 'Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure', *Kidney Int*, 37: 137-42.
- Ludwig, Carl. 1824. 'De viribus physicis secretionem urinae adjuvantibus: commentatio quam pro venia legendi gratioso medicorum Marburgensium ordini'.
- Luetkens, J. A. 2012. 'Der Augmentationsindex als Risikoparameter in der Herzchirurgie Eine Pilotstudie', Dissertation, Universität zu Lübeck.
- Lusis, A. J. 2000. 'Atherosclerosis', *Nature*, 407: 233-41.
- Mann, J. F., R. E. Schmieder, M. McQueen, L. Dyal, H. Schumacher, J. Pogue, X. Wang, A. Maggioni, A. Budaj, S. Chaithiraphan, K. Dickstein, M. Keltai, K. Metsarinne, A. Oto, A. Parkhomenko, L. S. Piegas, T. L. Svendsen, K. K. Teo, S. Yusuf, and Ontarget investigators. 2008. 'Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial', *Lancet*, 372: 547-53.
- Marey, E.-J. 1860. *Recherches sur le pouls au moyen d'un nouvel appareil enregistreur le sphygmographie ...* (E. Thunot et cie).
- Mathew, S., K. S. Tustison, T. Sugatani, L. R. Chaudhary, L. Rifas, and K. A. Hruska. 2008. 'The mechanism of phosphorus as a cardiovascular risk factor in CKD', *J Am Soc Nephrol*, 19: 1092-105.
- Matovinovic, M. S. 2009. '1. Pathophysiology and Classification of Kidney Diseases', *EJIFCC*, 20: 2-11.
- Matschkal, J., C. C. Mayer, P. A. Sarafidis, G. Lorenz, M. C. Braunisch, R. Guenther, S. Angermann, D. Steubl, S. Kemmner, Q. Bachmann, C. Hauser, L. Nerl, M. Baumann, J. F. Mann, P. Moog, C. Kuechle, L. Renders, U. Heemann, S. Wassertheurer, and C. Schmaderer. 2019. 'Comparison of 24-hour and Office Pulse Wave Velocity for Prediction of Mortality in Hemodialysis Patients', *Am J Nephrol*, 49: 317-27.
- Matsumae, T., K. Ueda, Y. Abe, S. Nishimura, G. Murakami, and T. Saito. 2010. 'What factors accelerate aortic stiffening in hemodialysis patients? An observational study', *Hypertens Res*, 33: 243-9.
- Mc Causland, F. R., S. M. Brunelli, and S. S. Waikar. 2013. 'Dialysis dose and intradialytic hypotension: results from the HEMO study', *Am J Nephrol*, 38: 388-96.
- Meaume, S., A. Benetos, O. F. Henry, A. Rudnichi, and M. E. Safar. 2001. 'Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age', *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 21: 2046-50.

- Medical Netcare GmbH. 2016. 'Zusammenfassender Jahresbericht für das Berichtsjahr 2016 für den Gemeinsamen Bundesausschuss', Accessed October 28, 2018. [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4426/2017-10-19\\_QSD-RL\\_MNC-Jahresbericht\\_Berichtersteller-2016\\_Bericht.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4426/2017-10-19_QSD-RL_MNC-Jahresbericht_Berichtersteller-2016_Bericht.pdf).
- Melmed, S, and P.M. Conn. 2005. *Endocrinology* (Humana Press).
- Middeke, M. 2013. "Augmentation des aortalen Blutdruckes – Ursachen, kardiale Folgen und Konsequenzen für die antihypertensive Therapie." In *Aktuelle Kardiologie*. Thieme.
- Misra, M. 2008. 'Basic mechanisms governing solute and fluid transport in hemodialysis', *Hemodial Int*, 12 Suppl 2: S25-8.
- Mitchell, G. F. 2015. 'Arterial stiffness: insights from Framingham and Iceland', *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 24: 1-7.
- Miyata, T., Y. Ueda, K. Horie, M. Nangaku, S. Tanaka, C. van Ypersele de Strihou, and K. Kurokawa. 1998. 'Renal catabolism of advanced glycation end products: the fate of pentosidine', *Kidney Int*, 53: 416-22.
- Miyata, T., Y. Ueda, T. Shinzato, Y. Iida, S. Tanaka, K. Kurokawa, C. van Ypersele de Strihou, and K. Maeda. 1996. 'Accumulation of albumin-linked and free-form pentosidine in the circulation of uremic patients with end-stage renal failure: renal implications in the pathophysiology of pentosidine', *J Am Soc Nephrol*, 7: 1198-206.
- Murray, J. E. 2011. 'Ronald Lee Herrick Memorial: June 15, 1931–December 27, 2010', *American Journal of Transplantation*, 11: 419-19.
- Murtagh, F. E., J. E. Marsh, P. Donohoe, N. J. Ekbal, N. S. Sheerin, and F. E. Harris. 2007. 'Dialysis or not? A comparative survival study of patients over 75 years with chronic kidney disease stage 5', *Nephrol Dial Transplant*, 22: 1955-62.
- Nishiyama, A., and Y. Abe. 2006. 'Molecular mechanisms and therapeutic strategies of chronic renal injury: renoprotective effects of aldosterone blockade', *J Pharmacol Sci*, 100: 9-16.
- Nowack, Rainer, Rainer Birck, and Thomas Weinreich. 2009. *Dialyse und Nephrologie für Fachpersonal* (Springer).
- O'Connor, N. R., and A. M. Corcoran. 2012. 'End-stage renal disease: symptom management and advance care planning', *Am Fam Physician*, 85: 705-10.
- O'Rourke, M. F., A. Pauca, and X. J. Jiang. 2001. 'Pulse wave analysis', *Br J Clin Pharmacol*, 51: 507-22.
- O'Rourke, M. F., J. A. Staessen, C. Vlachopoulos, D. Duprez, and G. E. Plante. 2002. 'Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values', *Am J Hypertens*, 15: 426-44.
- Pandit, K., P. Mukhopadhyay, S. Ghosh, and S. Chowdhury. 2011. 'Natriuretic peptides: Diagnostic and therapeutic use', *Indian J Endocrinol Metab*, 15 Suppl 4: S345-53.
- Pape, H, A Kurtz, and S Silbernagl. 2018. *Physiologie* (Thieme).
- Patel, S., A. Rauf, H. Khan, and T. Abu-Izneid. 2017. 'Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies', *Biomed Pharmacother*, 94: 317-25.
- Perkovic, V., H. L. Heerspink, J. Chalmers, M. Woodward, M. Jun, Q. Li, S. MacMahon, M. E. Cooper, P. Hamet, M. Marre, C. E. Mogensen, N. Poulter, G. Mancia, A. Cass, A. Patel, S. Zoungas, and Advance Collaborative Group. 2013. 'Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes', *Kidney Int*, 83: 517-23.
- Pippias, M., V. S. Stel, J. M. Abad Diez, N. Afentakis, J. A. Herrero-Calvo, M. Arias, N. Tomilina, E. Bouzas Caamano, J. Buturovic-Ponikvar, S. Cala, F. J. Caskey, P. Castro de la Nuez, H. Cernevskis, F. Collart, R. Alonso de la Torre, L. Garcia Bazaga Mde, J. De Meester, J. M. Diaz, L. Djukanovic, M. Ferrer Alamar, P. Finne, L. Garneata, E. Golan, R. Gonzalez Fernandez, G. Gutierrez Avila, J. Heaf, A. Hoitsma, N. Kantaria, M. Kolesnyk, R. Kramar, A. Kramer, M. Lassalle, T. Leivestad, F. Lopot, F. Macario, A. Magaz, E. Martin-Escobar, W. Metcalfe, M. Noordzij, R. Palsson, U. Pechter, K. G. Prutz, M. Ratkovic, H. Resic, B. Rutkowski, C. Santiuste de Pablos, V. Spustova, G. Suleymanlar, K. Van Stralen, N. Thereska, C. Wanner, and K. J. Jager. 2015. 'Renal replacement therapy in Europe: a summary of the 2012 ERA-EDTA Registry Annual Report', *Clin Kidney J*, 8: 248-61.
- Prokop, M, and M Galanski. 2003. *Spiral and Multislice Computed Tomography of the Body* (Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart).

- Purnell, J. Q. 2000. 'Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity.' in K. R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce, G. Chrousos, W. W. de Herder, K. Dungan, A. Grossman, J. M. Hershman, J. Hofland, G. Kaltsas, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, R. McLachlan, J. E. Morley, M. New, J. Purnell, F. Singer, C. A. Stratakis, D. L. Trencle and D. P. Wilson (eds.), *Endotext* (South Dartmouth (MA)).
- Rahman, M., J. Y. Hsu, N. Desai, C. Y. Hsu, A. H. Anderson, L. J. Appel, J. Chen, D. L. Cohen, P. E. Drawz, J. He, P. Qiang, A. C. Ricardo, S. Steigerwalt, M. R. Weir, J. T. Wright, Jr., X. Zhang, R. R. Townsend, and Cric Study Investigators. 2018. 'Central Blood Pressure and Cardiovascular Outcomes in Chronic Kidney Disease', *Clin J Am Soc Nephrol*, 13: 585-95.
- Rahman, M. M., and I. Laher. 2007. 'Structural and functional alteration of blood vessels caused by cigarette smoking: an overview of molecular mechanisms', *Curr Vasc Pharmacol*, 5: 276-92.
- Regnault, V., J. Lagrange, A. Pizard, M. E. Safar, R. Fay, B. Pitt, P. Challande, P. Rossignol, F. Zannad, and P. Lacolley. 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', *Hypertension*, 63: 105-11.
- Rehill, N., C. R. Beck, K. R. Yeo, and W. W. Yeo. 2006. 'The effect of chronic tobacco smoking on arterial stiffness', *Br J Clin Pharmacol*, 61: 767-73.
- Rhodin, J. 1955. 'Electron microscopy of the glomerular capillary wall', *Exp Cell Res*, 8: 572-4.
- Roman, M. J., R. B. Devereux, J. R. Kizer, E. T. Lee, J. M. Galloway, T. Ali, J. G. Umans, and B. V. Howard. 2007. 'Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study', *Hypertension*, 50: 197-203.
- Rymer, J. A., and S. V. Rao. 2018. 'Anemia and coronary artery disease: pathophysiology, prognosis, and treatment', *Coron Artery Dis*, 29: 161-67.
- Rysz, J., B. Franczyk, A. Cialkowska-Rysz, and A. Gluba-Brzozka. 2017. 'The Effect of Diet on the Survival of Patients with Chronic Kidney Disease', *Nutrients*, 9.
- Safar, H., J. J. Mourad, M. Safar, and J. Blacher. 2002. 'Aortic pulse wave velocity, an independent marker of cardiovascular risk', *Arch Mal Coeur Vaiss*, 95: 1215-8.
- Safar, M. E., J. Blacher, B. Pannier, A. P. Guerin, S. J. Marchais, P. M. Guyonvarc'h, and G. M. London. 2002. 'Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease', *Hypertension*, 39: 735-8.
- Safar, M. E., B. I. Levy, and H. Struijker-Boudier. 2003. 'Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases', *Circulation*, 107: 2864-9.
- Sahay, M., S. Kalra, and T. Bandgar. 2012. 'Renal endocrinology: The new frontier', *Indian J Endocrinol Metab*, 16: 154-5.
- Salant, D. J. 1994. 'The structural biology of glomerular epithelial cells in proteinuric diseases', *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 3: 569-74.
- Salvi, P. 2016. *Pulse waves: how vascular hemodynamics affects blood pressure* (Springer Berlin Heidelberg: New York, NY).
- Sarafidis, P. A., P. I. Georgianos, A. Karpetas, A. Bikos, L. Korelidou, M. Tersi, D. Divanis, G. Tzanis, K. Mavromatidis, V. Liakopoulos, P. E. Zebekakis, A. Lasaridis, and A. D. Protogerou. 2014. 'Evaluation of a novel brachial cuff-based oscillometric method for estimating central systolic pressure in hemodialysis patients', *Am J Nephrol*, 40: 242-50.
- Sarafidis, P. A., C. Loutradis, A. Karpetas, G. Tzanis, A. Piperidou, G. Koutroumpas, V. Raptis, C. Syrgkanis, V. Liakopoulos, G. Efstratiadis, G. London, and C. Zoccali. 2017. 'Ambulatory Pulse Wave Velocity Is a Stronger Predictor of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality Than Office and Ambulatory Blood Pressure in Hemodialysis Patients', *Hypertension*, 70: 148-57.
- Schmaderer, C., S. Tholen, A. L. Hasenau, C. Hauser, Y. Suttman, S. Wassertheurer, C. C. Mayer, A. Bauer, K. D. Rizas, S. Kemmner, K. Kotliar, B. Haller, J. Mann, L. Renders, U. Heemann, and M. Baumann. 2016. 'Rationale and study design of the prospective, longitudinal, observational cohort study "rISK stratification in end-stage renal disease" (ISAR) study', *BMC Nephrol*, 17: 161.
- Schmieder, R. E., H.-M. Müller, and F. H. Messerli. 1991. *Endorganschädigungen der arteriellen Hypertonie — Konsequenzen für Diagnostik und Therapie* (Springer-Verlag Berlin Heidelberg

- ).
- Schünke M., Schulte E., Schumacher U et al. 2009. *Prometheus-Lernatlas der Anatomie* (Thieme: Stuttgart).
- Solini, A., and E. Ferrannini. 2011. 'Pathophysiology, prevention and management of chronic kidney disease in the hypertensive patient with diabetes mellitus', *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 13: 252-7.
- Stenvinkel, P., O. Heimbürger, F. Paulter, U. Diczfalussy, T. Wang, L. Berglund, and T. Jogestrand. 1999. 'Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure', *Kidney Int*, 55: 1899-911.
- Tan, S. Y., and J. Merchant. 2019. 'Joseph Murray (1919-2012): First transplant surgeon', *Singapore Med J*, 60: 162-63.
- Temmar, M., S. Liabeuf, C. Renard, S. Czernichow, N. E. Esper, I. Shahapuni, C. Presne, R. Makdassi, M. Andrejak, C. Tribouilloy, P. Galan, M. E. Safar, G. Choukroun, and Z. Massy. 2010. 'Pulse wave velocity and vascular calcification at different stages of chronic kidney disease', *J Hypertens*, 28: 163-9.
- Tholen, S., K. Klotz, C. R. Pan, C. Schumacher, J. Lutz, U. Heemann, and M. Baumann. 2013. 'Progression of aortic pulse wave velocity in patients with chronic kidney disease', *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 15: 833-8.
- Thurlow, J. S., M. Joshi, G. Yan, K. C. Norris, L. Y. Agodoa, C. M. Yuan, and R. Nee. 2021. 'Global Epidemiology of End-Stage Kidney Disease and Disparities in Kidney Replacement Therapy', *Am J Nephrol*, 52: 98-107.
- Townsend, R. R., A. H. Anderson, J. A. Chirinos, H. I. Feldman, J. E. Grunwald, L. Nessel, J. Roy, M. R. Weir, J. T. Wright, Jr., N. Bansal, C. Y. Hsu, and Cric Study Investigators. 2018. 'Association of Pulse Wave Velocity With Chronic Kidney Disease Progression and Mortality: Findings From the CRIC Study (Chronic Renal Insufficiency Cohort)', *Hypertension*, 71: 1101-07.
- Tryggvason, K. 1999. 'Unraveling the mechanisms of glomerular ultrafiltration: nephrin, a key component of the slit diaphragm', *J Am Soc Nephrol*, 10: 2440-5.
- Tucker, B. J., and R. C. Blantz. 1977. 'An analysis of the determinants of nephron filtration rate', *Am J Physiol*, 232: F477-83.
- Tuma, R. F., W. N. Duran, and K. Ley. 2008. *Handbook of physiology: Microcirculation*.
- Turner, J. M., C. Bauer, M. K. Abramowitz, M. L. Melamed, and T. H. Hostetter. 2012. 'Treatment of chronic kidney disease', *Kidney Int*, 81: 351-62.
- United States Renal Data System. 2018. 'Annual Data Report', Accessed October 28, 2018. [https://www.usrds.org/2018/view/v2\\_01.aspx](https://www.usrds.org/2018/view/v2_01.aspx).
- Utscu, M. S., V. Couture, F. Mac-Way, S. A. De Serres, K. Marquis, R. Lariviere, S. Desmeules, M. Lebel, P. Boutouyrie, and M. Agharazii. 2013. 'Determinants of progression of aortic stiffness in hemodialysis patients: a prospective longitudinal study', *Hypertension*, 62: 154-60.
- Valdivielso, J. M., D. Rodriguez-Puyol, J. Pascual, C. Barrios, M. Bermudez-Lopez, M. D. Sanchez-Nino, M. Perez-Fernandez, and A. Ortiz. 2019. 'Atherosclerosis in Chronic Kidney Disease: More, Less, or Just Different?', *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 39: 1938-66.
- Van Bortel, L. M., S. Laurent, P. Boutouyrie, P. Chowienzyk, J. K. Cruickshank, T. De Backer, J. Filipovsky, S. Huybrechts, F. U. Mattace-Raso, A. D. Protogerou, G. Schillaci, P. Segers, S. Vermeersch, T. Weber, Society Artery, Structure European Society of Hypertension Working Group on Vascular, Function, and Arteries European Network for Noninvasive Investigation of Large. 2012. 'Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity', *J Hypertens*, 30: 445-8.
- van Manen, J. G., J. C. Korevaar, F. W. Dekker, E. W. Boeschoten, P. M. Bossuyt, R. T. Krediet, and Necosad Study Group. Netherlands Co-operative Study on the Adequacy of Dialysis. 2002. 'How to adjust for comorbidity in survival studies in ESRD patients: a comparison of different indices', *Am J Kidney Dis*, 40: 82-9.
- Verbeke, F., W. Van Biesen, E. Honkanen, B. Wikstrom, P. B. Jensen, J. M. Krzesinski, M. Rasmussen, R. Vanholder, P. L. Rensma, and Cord Study Investigators. 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', *Clin J Am Soc Nephrol*, 6: 153-9.

- Vlachopoulos, C., K. Aznaouridis, and C. Stefanadis. 2010. 'Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis', *J Am Coll Cardiol*, 55: 1318-27.
- Wang, M. C., W. C. Tsai, J. Y. Chen, and J. J. Huang. 2005. 'Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease', *Am J Kidney Dis*, 45: 494-501.
- Wassertheurer, S., J. Kropf, T. Weber, M. van der Giet, J. Baulmann, M. Ammer, B. Hametner, C. C. Mayer, B. Eber, and D. Magometschnigg. 2010. 'A new oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method', *J Hum Hypertens*, 24: 498-504.
- WHO-ONT, collaboration. 2018. 'GLOBAL OBSERVATORY ON DONATION AND TRANSPLANTATION'.
- Wiggins, R. C. 2007. 'The spectrum of podocytopathies: a unifying view of glomerular diseases', *Kidney Int*, 71: 1205-14.
- Zoccali, C., G. Enia, G. Tripepi, V. Panuccio, and F. Mallamaci. 2005. 'Clinical epidemiology of major nontraditional risk factors in peritoneal dialysis patients', *Perit Dial Int*, 25 Suppl 3: S84-7.