

Universität  
Rostock



Traditio et Innovatio



Universitätsmedizin  
Rostock

# Einfluss der Dialysetherapie auf kardiovaskuläre Risikoparameter mit besonderem Augenmerk auf den Zeitpunkt der Durchführung der Echokardiografie

## **Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

aus der Sektion für Nephrologie,

Abteilung für Infektiologie, Tropenmedizin und Nephrologie

der Universitätsmedizin Rostock

**vorgelegt von**

Elisa M. Schilling

aus Rostock

Rostock, 2017

**Gutachter:**

Prof. Dr. med. Steffen Mitzner,  
Sektion für Nephrologie, Klinik für Innere Medizin II, Universitätsmedizin Rostock

Prof. Dr. med. Hermann Haller,  
Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Dagmar-Christiane Fischer,  
AG Experimentelle Pädiatrie, Kinder- und Jugendklinik, Universitätsmedizin Rostock

**Jahr der Einreichung:** 2017

**Jahr der Verteidigung:** 2018

## Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich durch eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Zitate oder Stellen, die wortgemäß oder sinnhaft aus anderen Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht. Alle Abbildungen und Tabellen sind durch mich zur Verwendung in dieser Arbeit angefertigt worden.

Elisa M. Schilling

## Thesen

- 1.) Kardiovaskuläre Erkrankungen tragen überproportional zur hohen Mortalität von chronischen Dialysepatienten bei.
- 2.) „Klassische“ kardiovaskuläre Risikofaktoren können die hohe Mortalität bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht ausreichend abbilden.
- 3.) Kardiovaskuläre Risikofaktoren müssen insbesondere bei chronischen Dialysepatienten gewissenhaft, fortlaufend und möglichst dynamisch überprüft werden.
- 4.) Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz häufen sich bestimmte kardiovaskuläre Erkrankungen wie zum Beispiel beschleunigte Athero- und Arteriosklerose, Klappenverkalkungen, linksventrikuläre Hypertrophie sowie auch systolische und diastolische Dysfunktion.
- 5.) Die intermittierende Hyperhydratation stellt insbesondere bei anurischen chronischen Dialysepatienten einen Hauptschädigungsmechanismus dar. Daher gebürt der Feststellung des sogenannten (angestrebten) Optimalgewichtes eine besondere Sorgfaltspflicht.
- 6.) Terminale Niereninsuffizienz stellt einen Zustand der Allostase dar, der unweigerlich mit einer Funktionsbeeinträchtigung des restlichen Organismus einhergeht.
- 7.) Die Veränderungen des Volumenhaushaltes bei chronischen Dialysepatienten beeinflussen echokardiografisch zu messende Parameter.
- 8.) Insbesondere echokardiografische Parameter der diastolischen Dysfunktion sind abhängig vom Hydratationsstatus. Im Speziellen sind prädialytisch gemessene Parameter der diastolischen Dysfunktion nicht von einer Hyperhydratation zu unterscheiden.
- 9.) Linksatriale Dilatation, auch als Folge einer diastolischen Dysfunktion, tritt gehäuft bei chronischen Dialysepatienten auf, nimmt mit höherer Gesamtdialysezeit zu und kann die Entwicklung von Herzrhythmusstörungen insbesondere von Vorhofflimmern begünstigen.
- 10.) Laborparameter wie Troponin T, NT-proBNP, Albumin und FGF 23 bieten einen Zusatznutzen in der Risikostratifizierung und der Einschätzung der vorliegenden Hyperhydratation.

## Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	“Angiotensin-Converting-Enzyme”-Hemmstoff
ADH	Antidiuretisches Hormon
ADMA	Asymmetrisches Dimethylarginin
AGE	“Advanced Glycation End Products” (durch Glykoxidation fortgeschritten veränderte Substanzen)
ANOVA	„Analysis of Variance“(Varianzanalyse)
AV-Shunt	Arteriovenöser Shunt
B-Bild	“Brightness”-Bild
BCM	„Body Composition Monitor™“ (Bioimpedanzmessgerät der Firma Fresenius)
BMI	“Body Mass Index”
BNP	„Brain Natriuretic Peptide“
CBFA1/RUNX2	“Core-Binding Factor Subunit Alpha-1 /Runt-Related Transcription Factor 2”
CK	Creatinkinase
CKD	“Chronic Kidney Disease” (chronische Niereninsuffizienz)
CKD-MBD	"Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder" (Mineral- und Knochenstoffwechselerkrankung bei chronischer Niereninsuffizienz)
CK-MB	Creatinkinase Isoenzym “Muscle-Brain”
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
DT	Dialysetag
E. coli	Escherichia coli
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EKG	Elektrokardiografie/ oder -gramm
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
ESRD	„End Stage Renal Disease“ oder terminale Niereninsuffizienz
FGF 23	Fibroblast Growth Factor 23
FTI	“Fat Tissue Index”
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HD	Hämodialyse
HDF	Hämodiafiltration
HDL	“high density”-Lipoprotein
HF	Hämodiafiltration
HF-HD	High-Flux Hämodialyse
HIV/AIDS	Humanes Immundefizienz-Virus/ „Acquired Immunodeficiency Syndrome“
i.v.	intravenös
IL	Interleukin
KDOQI	“Kidney Disease Outcomes Quality Initiative”
KHK	koronare Herzerkrankung
LDL	“low density”-Lipoprotein
LTI	“Lean Tissue Index”
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion (echokardiografisch gemessen)
LVH	linksventrikuläre (kardiale) Hypertrophie

MCH Erythrozyt)	“mean corpuscular hemoglobin” (mittleres Hämoglobin pro
MCV	“mean corpuscular volume” (mittleres Erythrozytenvolumen)
MDRD	“Modification of Diet in Renal Disease” (Name einer Studie)
MRT	Magnetresonanztomografie
NFAT	“nuclear factor of activated T-cells”
NO	Stickstoffmonoxid
NT-proBNP	N-terminales „Pro-Brain“-Natriuretisches-Peptid
NYHA	„New York Heart Association“
OG	Optimalgewicht
OL-HDF	Online Hämodiafiltration
PCR	„polymerase chain reaction“ (Polymerasekettenreaktion)
PD	Peritonealdialyse
PLC	Phospholipase C
PTH	Parathormon
RANKL	“Receptor Activator of NF-Kappa-B Ligand”
RISCAVID	“Rischio Cardiovascolare nei pazienti afferenti all'area vasta in dialisi“ (Name einer Studie)
ROS	“Reactive Oxygen Species” (Sauerstoffradikale)
SD	“Standard Deviation” (Standardabweichung)
TAPSE	“Tricuspid annular plane systolic excursion” (echokardiografisches Maß der Rechtsherzfunktion)
TNF	Tumornekrosefaktor
ULC	„Ultrasound Lung Comets“ (Ultraschallphänomene bei der Thoraxsonografie)
USA	„United States of America“

## 0.) Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### 0.1) Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	„Auswertung unserer Kohorte nach Chawla et al.“	S. 60
Tabelle 2	„Grunddaten der gesamten untersuchten Kohorte der Dialysepatienten“	S. 97-98
Tabelle 3	„Ausgewählte untersuchte Parameter aufgeteilt nach Hämo- und Peritonealdialysepatienten“	S. 99
Tabelle 4	„Ausgewählte Parameter der Hämodialysepatienten aufgeteilt nach vor und nach Dialysebehandlung“	S. 100
Tabelle 5	„Zusammenfassung statistischer Vergleich zwischen Hämo- und Peritonealdialysepatienten“	S. 101-102
Tabelle 6	„Zusammenfassung statistischer Vergleich der Hämodialysepatienten vor und nach Dialyse“	S. 103

### 0.2) Abbildungsverzeichnis (*Abbildungstyp*)

Abb. 1	Anteil an Hämo- und Peritonealdialysepatienten ( <i>Kreisdiagramm</i> )	S. 57
Abb. 2	Verteilung der Gefäßzugänge bei den Hämodialysepatienten ( <i>Kreisdiagramm</i> )	S. 57
Abb. 3	Patientenalter ( <i>Boxplot</i> )	S. 57
Abb. 4	Gesamtkörperwasser ( <i>Boxplot</i> )	S. 62
Abb. 5	Intrazelluläres Wasser ( <i>Boxplot</i> )	S. 62
Abb. 6	Körperzellmasse ( <i>Boxplot</i> )	S. 62
Abb. 7	„Overhydration“* ( <i>Boxplot</i> )	S. 63
Abb. 8	Mittleres Erythrozytenvolumen ( <i>Boxplot</i> )	S. 63
Abb. 9	Gesamtdialysedauer* ( <i>Boxplot</i> )	S. 64
Abb. 10	Albumin ( <i>Boxplot</i> )	S. 65
Abb. 11	NT-proBNP* ( <i>Boxplot</i> )	S. 65
Abb. 12	Echokardiografisches E/A-Verhältnis* ( <i>Boxplot</i> )	S. 66
Abb. 13	Echokardiografisches E/E'-Verhältnis* ( <i>Boxplot</i> )	S. 66
Abb. 14	Maximale E-Wellen-Geschwindigkeit* ( <i>Boxplot</i> )	S. 67
Abb. 15	Linksatriales Volumen* ( <i>Boxplot</i> )	S. 68
Abb. 16	LA-Index* ( <i>Boxplot</i> )	S. 68
Abb. 17	Linksatriales Volumen* ( <i>Boxplot</i> )	S. 68
Abb. 18	LA-Index* ( <i>Boxplot</i> )	S. 69
Abb. 19	Troponin T ( <i>Boxplot</i> )	S. 70
Abb. 20	NT-proBNP ( <i>Boxplot</i> )	S. 70
Abb. 21	Echokardiografisches E/A-Verhältnis ( <i>Boxplot</i> )	S. 71
Abb. 22	Echokardiografisches E/E'-Verhältnis ( <i>Boxplot</i> )	S. 71
Abb. 23	Maximale E-Wellen-Geschwindigkeit ( <i>Boxplot</i> )	S. 71
Abb. 24	Linksatriales Volumen* ( <i>Boxplot</i> )	S. 72
Abb. 25	LA-Index* ( <i>Boxplot</i> )	S. 72
Abb. 26	Patientenalter und Herzinsuffizienz ( <i>Streudiagramm</i> )	S. 73
Abb. 27	Patientenalter und LA-Index ( <i>Streudiagramm</i> )	S. 74

Abb. 28	Klinisch und bioimpedanztechnisch bestimmte Überwässerung ( <i>Streudiagramm</i> )	S. 74
Abb. 29	Gesamtdialysedauer und FGF 23 ( <i>Streudiagramm</i> )	S. 75
Abb. 30	Dialysedauer und Urie* ( <i>Streudiagramm</i> )	S. 76
Abb. 31	Urie der Häm- und Peritonealdialysepatienten ( <i>Kreisdiagramm</i> )	S. 77
Abb. 32	Vorhandensein von Zeichen der Herzinsuffizienz bei den Häm- und Peritonealdialysepatienten ( <i>Kreisdiagramm</i> )	S. 77
Abb. 33	Herzinsuffizienz und Troponin T* ( <i>Streudiagramm</i> )	S. 77
Abb. 34	Herzinsuffizienz und Troponin T* ( <i>Streudiagramm</i> )	S. 78
Abb. 35	Herzinsuffizienz und E/A* ( <i>Streudiagramm</i> )	S. 78
Abb. 36	Herzinsuffizienz und Ejektionsfraktion** ( <i>Streudiagramm</i> )	S. 79
Abb. 37	Herzinsuffizienz und systolische Interventrikularseptumsdicke* ( <i>Streudiagramm</i> )	S. 80
Abb. 38	Herzinsuffizienz und normalisiertes linksatriales Volumen ( <i>Streudiagramm</i> )	S. 80
Abb. 39	Troponin T* und echokardiografisches E/A-Verhältnis** ( <i>Streudiagramm</i> )	S. 81
Abb. 40	Troponin T* und Ejektionsfraktion** ( <i>Streudiagramm</i> )	S. 81
Abb. 41	Troponin T* und systolische Interventrikularseptumsdicke** ( <i>Streudiagramm</i> )	S. 82
Abb. 42	Troponin T* und linksatriales Volumen** ( <i>Streudiagramm</i> )	S. 83
Abb. 43	Troponin T* und normalisiertes linksatriales Volumen** ( <i>Streudiagramm</i> )	S. 83
Abb. 44	Troponin T* und NT-proBNP** ( <i>Streudiagramm</i> )	S. 84
Abb. 45	Troponin T* und korrigierte „Overhydration“*** ( <i>Streudiagramm</i> )	S. 84
Abb. 46	Troponin T nach Dialyse und „Overhydration“ ( <i>Streudiagramm</i> )	S. 85
Abb. 47	NT-proBNP* und korrigierte „Overhydration“*** ( <i>Streudiagramm</i> )	S. 86
Abb. 48	Albumin und korrigierte „Overhydration“* ( <i>Streudiagramm</i> )	S. 86
Abb. 49	Troponin T* und „Overhydration“ ( <i>Streudiagramm</i> )	S. 88
Abb. 50	Albumin und „Overhydration“ ( <i>Streudiagramm</i> )	S. 88
Abb. 51	Vorhersage „Overhydration“* ( <i>Streudiagramm</i> )	S. 89
Abb. 52	Troponin T* und korrigierte „Overhydration“ ( <i>Streudiagramm</i> )	S. 90
Abb. 53	Albumin und korrigierte „Overhydration“* ( <i>Streudiagramm</i> )	S. 90
Abb. 54	NT-proBNP* und korrigierte „Overhydration“*** ( <i>Streudiagramm</i> )	S. 90
Abb. 55	Vorhersage korrigierte „Overhydration“ * ** ( <i>Streudiagramm</i> )	S. 91

„\*“ und „\*\*\*“ in den Abbildungsnamen beziehen sich auf Anmerkungen, die an der jeweiligen Abbildung zu finden sind, da sie inhaltlich jeweils eine andere konkrete Aussage enthalten.



## Inhaltsverzeichnis

0.) Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....	1
0.1) Tabellenverzeichnis .....	1
0.2) Abbildungsverzeichnis ( <i>Abbildungstyp</i> ) .....	1
1.) Einleitung .....	4
2.) Dialyse als Organersatzverfahren .....	4
3.) Studienablauf .....	7
4.) Material und Methoden .....	8
5.) Theoretischer Hintergrund .....	11
5.1) Dialysezugang .....	11
5.2) Kardiovaskuläre Erkrankungen bei Dialysepatienten .....	13
5.3) Renaler Hyperparathyreoidismus .....	20
5.4) Das Problem der Hyperhydratation .....	21
5.5) EKG vor Dialyse .....	25
5.6) Nephrologische Evaluation .....	26
5.7) Bioimpedanzanalyse .....	29
5.8) Echokardiografie .....	32
5.9) Shuntvolumenbestimmung .....	40
5.10) Klinisches Labor vor und nach Dialyse .....	41
6.) Ergebnisse .....	57
6.1) Studienergebnisse in Bezug auf die gesamte Kohorte .....	57
6.2) Vergleich zwischen Hämö- und Peritonealdialyse .....	61
6.3) Vergleich zwischen Parametern vor und nach Dialyse .....	69
6.4) Korrelations- und Regressionsanalysen .....	73
6.5) Multiple lineare Regression zur Vorhersage der „Overhydration“ .....	87
6.6) Multiple lineare Regression zur Vorhersage der korrigierten „Overhydration“ ....	89
6.7) Ergebnis in Hinblick auf das primäre Studienziel .....	91
6.8) Ergebnis in Hinblick auf das sekundäre Studienziel .....	93
7.) Diskussion .....	94
Anhang .....	97
Literaturverzeichnis .....	104

## 1.) Einleitung

Die Hämodialysetherapie ist weit gekommen von ihren experimentellen Anfängen bis zur routinemäßigen Anwendung in der gesamten Welt für viele Menschen mit terminaler Niereninsuffizienz oder „**End Stage Renal Disease**“ (ESRD). Hierbei wird ESRD allgemein definiert als die schwerste Form der chronischen Niereninsuffizienz, bei der die Patienten eine Art der Nierenersatztherapie zum Überleben benötigen. <sup>1</sup> Die Punktprävalenz der Patienten in den USA, welche aufgrund von ESRD am 31.12.2011 behandelt wurden, betrug 615.899 Patienten, davon 430.273 mit einer Dialysemodalität und 185.626 mit einem Nierentransplantat. <sup>2</sup> In Europa betrug Ende 2010 die Zahl der Dialysepatienten über 300.000. <sup>3</sup> Interessanterweise ist über die Jahre klar geworden, dass mit einer Dialysetherapie zwar die renale Mortalität gesenkt werden kann, dass aber gleichzeitig die **kardiovaskuläre Mortalität** bei Dialysepatienten stark ansteigt. Umso wichtiger ist es, die klinischen und paraklinischen Möglichkeiten der Risikostratifizierung der kardiovaskulären Erkrankungen zu kennen, zu untersuchen und möglichst zu verbessern.

Ein Grundpfeiler der kardialen Diagnostik ist heutzutage die leistungsfähige, nicht-invasive und dynamische Bildgebung der **Echokardiografie**, welche sowohl strukturelle als auch funktionelle Aussagen treffen kann. Hinsichtlich der Untersuchung von Hämodialysepatienten besteht jedoch die Problematik des nicht konstanten Flüssigkeitshaushaltes. Somit ergibt sich zwangsläufig unsere primäre Fragestellung, nach dem besten Zeitpunkt der Durchführung einer Echokardiografie. Ist dies vor oder nach der Dialysebehandlung oder gar am dialysefreien Tag? Um dieser Fragestellung näher zu kommen, haben wir die Hämodialysepatienten unseres Zentrums in den beiden Extremsituationen echokardiografisch untersucht, nämlich genau vor und genau nach der Dialysebehandlung und haben eine Vielzahl an Zusatzuntersuchungen ergänzt, um die kardiale Gesamtsituation der Patienten einzuschätzen. Als Vergleichsgruppe haben wir die Peritonealdialysepatienten unseres Zentrums gewählt und mit selbigen Untersuchungen evaluiert.

Als Sekundärziel ergibt sich also eine umfangreiche Einschätzung der kardialen Gesundheit unserer Dialysepatienten.

## 2.) Dialyse als Organersatzverfahren

Stenvinkel et al. bezeichnen in ihrem Übersichtsartikel den Zustand der Niereninsuffizienz gegenüber dem gesunden Zustand der Homöostase als **Zustand der Allostase**, welcher nur aufrecht erhalten werden kann unter Verschlechterung der Gesamtsituation des Körpers. <sup>4</sup> Die menschliche Niere übernimmt eine Vielzahl an Aufgaben, wie die Ausscheidung von **Stoffwechsel(end)produkten und Medikamenten** <sup>5</sup>, z.B. auch von Harnstoff und Ammoniak <sup>6</sup>, die Regelung des **Elektrolythaushaltes** und des **osmotischen Druckes** <sup>7 8 9</sup>, die Aufrechterhaltung eines **adäquaten Flüssigkeitshaushaltes** <sup>10 11</sup>, die Regelung des **Säure-Base-Haushaltes** zu einem großen Teil <sup>12</sup>, die Regulation des **Blutdruckes**, die Produktion von **Erythropoietin** und **Vitamin-D3** und die Beteiligung am **Metabolismus**. Letztlich war die Niere entscheidend evolutionsbiologisch gesehen für die Entwicklung vom Wasser- zum Landlebewesen. <sup>13</sup>

Eine Maschine, die all diese Funktionen ersetzt, gibt es nicht. Dennoch wurden Maschinen entwickelt, die Menschen mit Verlust der Nierenfunktion ein längeres Überleben ermöglichen. In ihrem Übersichtsartikel beschreiben Kawanishi und Yamashita die **Entwicklung der Dialysemaschine** historisch gesehen. Die Niere selbst arbeitet mit dem Prinzip der **Hämofiltration (HF)**. Zu Beginn der Entwicklung von Nierenersatztherapiemaschinen gab es jedoch noch keine Membranen, welche Hämofiltration ermöglichen konnten. Somit funktionierten die ersten Apparate auf dem Prinzip der **Hämodialyse (HD)**, welche 1913 durch Abel et al. in einem Tierexperiment entwickelt wurde. In den 1930er Jahren wurden Zellulosemembranen entwickelt und das genutzte Heparin verbessert. Willem J. Kolff konnte 1945 mithilfe seiner rotierenden Trommelniere einen Patienten mit Nierenversagen erfolgreich therapieren. Dagegen begann die Entwicklung von Hämofiltration erst 1947 durch Weiterentwicklung der Zellulosemembranen. Im Jahre 1972 nutzten Kobayashi et al. eine reine extrakorporale Hämofiltrationseinheit ohne Dialyse- oder Substitutionsflüssigkeit zum Wasserentzug bei einem Patienten. Da Hämodialyse kleine Moleküle und Hämofiltration mittelgroße Moleküle besser entfernt, wurde 1977 erstmals klinisch ein **Hämodiafiltration(HDF)sgerät** eingesetzt. Vormalig musste die hierbei notwendige Substitutionsflüssigkeit mittels abgepackter Medizinproduktflaschen bereitgestellt werden. Dies war bei der Weiterentwicklung zur **"Online-HDF"** nicht mehr nötig, welche auch die Substitutionsflüssigkeit produziert. 1982 wurde dann die "Push-And-Pull"-HDF entwickelt, bei der Teile der Dialyseflüssigkeit als Substitutionsflüssigkeit durch die Membran geleitet werden.<sup>14</sup>

Es wird deutlich, dass die Entwicklung von Dialysemaschinen nur aufgrund des Fortschreitens der **Materialtechnik** möglich war. „And it was polymer science that made possible the membrane developments we now depend on for preparing ultrapure water, dialyzers, oxygenators, and even such mundane things as catheters“ heißt es im Übersichtsartikel von Klein.<sup>15</sup> Die erste Online-HDF-Nierenersatztherapiemaschine wurde 1987 in Deutschland laut Medizingeräteverordnung zugelassen und somit kommerziell erhältlich.<sup>16</sup> Mit Fortschreiten der technischen Machbarkeit entwickelten sich auch die Definitionen der Hämodiafiltration. So heißt es noch 1993 auf der "Consensus Conference of Biocompatibility": "[HDF is] a treatment designed to remove accumulated metabolic products from blood by a combination diffusive and convective transport through a semipermeable membrane of high-flux type. Fluid is removed by ultrafiltration and the volume of filtered fluid exceeding the desired weight loss is replaced by sterile, pyrogen-free infusion solution. HDF provides a better elimination of higher-molecular weight solutes than HD."<sup>17</sup> Achtzehn Jahre später ist die Definition schon detailreicher: „HDF is a blood purification therapy combining diffusive and convective solute transport using a high-flux membrane characterized by an ultrafiltration coefficient greater than 20 mL/h/mm Hg/m<sup>2</sup> and a Sieving coefficient (S) for  $\beta$ 2-microglobulin of greater than 0.6. Convective transport is achieved by an effective convection volume of at least 20% of the total blood volume processed. Appropriate fluid balance is maintained by external infusion of a sterile, non-pyrogenic solution into the patient's blood.“<sup>17</sup> Die heutzutage angewendeten Dialysetechniken sind zumeist Online-Hämodiafiltration (OL-HDF) und High-Flux-Hämodialyse (HF-HD), wobei die Detoxifizierung bei der OL-HDF besser ist als bei der HF-HD. High-Flux-HD sollte im Vergleich zu Low-Flux-HD insbesondere bei Hochrisikopatienten mit einem Albuminwert von < 40 g/L verwendet werden laut der "European Renal Best Practice"-Gruppe.<sup>18</sup> Die Prävalenz der Dialysepatienten, die mit Online-HDF behandelt werden

in Europa beträgt ca. 15 %. Es gibt mehrere Hinweise darauf, dass diese Dialysemodalität zu einem Überlebensvorteil führt.<sup>17</sup> Die wissenschaftlichen Prinzipien und die Effektivität der Online-HDF sind heutzutage gut untersucht und etabliert. Allgemeinhin wird sie als die effizienteste Form der extrakorporalen Nierenersatztherapie gesehen für die Elimination der meisten kleinen, aber vor allem großer akkumulierter urämischer Metabolite.<sup>18</sup> Die Patienten an unserem Zentrum werden mit Online-HDF behandelt, sie werden der Einfachheit halber im Folgenden als „Hämodialysepatienten“ (HD-Patienten) bezeichnet.

Mehrere Arbeiten weisen darauf hin, dass eine längere Hämodialysedauer zu einer Verringerung der Mortalität führt. Daher schlagen Locatelli et al. vor, dass die **Standarddialysedauer** min. 4,5 Stunden (270 Min., abhängig vom Patientengewicht oder Körperwasser) und die Ultrafiltrationsrate nicht mehr als 10 mL/h/kg bei drei Mal wöchentlich dialysierten Patienten betragen sollte.<sup>18</sup>

Das Problem des Wechsels zwischen erhöhten Konzentrationen und Senkung von gelösten Teilchen, Elektrolyten, Plasmaosmolarität und Volämie bleibt jedoch trotz effektiverer Dialyse vorhanden, ist nicht physiologisch und kann einen verheerenden Einfluss auf die Hämodynamik, Elektrolyt-, Säure-Base- und Balance anderer löslicher Teilchen haben.<sup>19</sup> Zum Beispiel induziert Hämodialyse eine negative Bilanz wasserlöslicher Vitamine, Glutamin, Carnitin, Selen und Kupfer. Viele dieser Nährstoffe haben antioxidative Eigenschaften, demnach verstärkt deren Verlust die **prooxidativen Eigenschaften der Dialysebehandlung**. Deswegen muss darauf geachtet werden, dass Dialysepatienten einen ausreichenden Ersatz dieser Nährstoffe inklusive einer guten Proteinzufuhr erhalten.<sup>19</sup>

In der Niere, insbesondere im proximalen Tubulus, werden unzählige kleine Moleküle ausgeschieden wie zum Beispiel Medikamente, physiologisch wichtige Stoffe (wie Folsäure und Carnitin), Nährstoffe, Signalmoleküle (wie Prostaglandine, zyklische Nukleotide), exogene Toxine, Darmmikrobiomprodukte (wie Kynurenin) und endogene Toxine, auch **urämische Toxine** genannt wie Indoxylsulfat. Dabei werden nicht nur unmodifizierte Moleküle ausgeschieden, sondern auch bereits durch die Leber in Phase-I- und Phase-II-Reaktionen metabolisierte Moleküle. Kleine Moleküle sind zudem häufig albumingebunden, was im Falle eines Albuminmangels die Ausscheidung erschwert. Große oder albumingebundene Moleküle haben zudem eine geringe glomeruläre Filtration und deren Ausscheidung hängt von der Kapazität der tubulären Sekretion ab. Folglich reichern sich sogenannte urämische Toxine bei Patienten mit Nierenversagen im Körper an.

Viele urämische Toxine sind **kleine organische Anionen** wie das bereits erwähnte Indoxylsulfat, sowie Carboxyl-Methyl-Propyl-Furanpropionat, p-Cresol-Sulfat und Kynurenin, welche sich zwischen den Dialyseeinheiten anreichern. Diese und viele andere potentielle urämische Toxine sind gute Substrate für die organischen Anionentransporter des proximalen Tubulus. Es ist wahrscheinlich, dass bei hohen Konzentrationen dieser organischen Aniontoxine ein Wettstreit mit Medikamenten und anderen Molekülen um die organischen Anion- und andere Transporter entsteht. Man weiß zum Beispiel schon lange, dass die Gabe von Probenecid zu Penicillin die Halbwertszeit von Penicillin erhöht, was in Zeiten des Antibiotikamangels bereits klinisch genutzt worden ist. Diese Vorgänge sind im Moment Ziel der translationalen Forschung und bieten gegebenenfalls die Möglichkeit, Symptome der Urämie in

Zukunft besser zu kontrollieren. Außerdem glaubt man, dass die verschiedenen Transportmoleküle (wie zum Beispiel der organische Anionentransporter) in einem Netz aus Wahrnehmung ("Sensing") und Signalgebung eingebunden sind. Zum Beispiel gibt es Daten, die eine Kommunikation zwischen Darmbakterien und Körper durch Transportmoleküle (SLC "solute carrier"- und ABC "ATP-binding-cassette"-Transporter) nahe legen. Somit könnte **Urämie** zum Teil auch eine **fehlgel leitene Wahrnehmungs- und Signalgebungskette** sein, was ebenfalls nach besserer Entschlüsselung in Zukunft therapeutische Optionen bergen könnte.<sup>5</sup>

### 3.) Studienablauf

In einem Zeitraum von September bis Dezember 2015 boten wir allen **Hämodialyse (HD)- und Peritonealdialyse(PD)-Patienten** unseres Zentrums die Teilnahme an unserer Studie an. Sie mussten allerdings die Einschlusskriterien (Alter 18-90 Jahre, keine schweren Erkrankungen oder Krankenhausaufenthalte in den letzten drei Wochen und stabile (Dialyse-)Situation in den letzten drei Wochen vor Studienbeginn) erfüllen. Es wurden 39 HD-Patienten befragt, von denen 22 eine schriftliche Einverständniserklärung nach ausführlicher Aufklärung unterschrieben (16 Männer, 6 Frauen). Von diesen wurden drei Patienten ausgeschlossen (1 Tod vor Durchführung der Untersuchungen, 1 instabiler Zustand im Sinne einer Krankenhausbehandlung, später Neuanlage AV-Fistel, 1 Unmöglichkeit Dialysebehandlung morgens durchführen zu lassen und Zustand nach Amputation eines Beines). Ein HD-Patient lehnte während laufender Studienuntersuchungen die Echokardiografie ab, sodass nur die übrigen Parameter verwendet werden konnten. Die HD-Kohorte stellt sich also zusammen aus 19 Patienten (14 Männer, 5 Frauen). Es wurden acht PD-Patienten befragt, von denen fünf der Studienteilnahme zustimmten (3 Männer, 2 Frauen).

Der Grundablauf der Studie bei einem **Hämodialysepatienten** war folgendermaßen. HD-Patienten haben ihre Dialysebehandlungen entweder Montag, Mittwoch und Freitag oder Dienstag, Donnerstag und Samstag. Somit kommen sie am Dialysetag 1 (DT1) (einem Montag oder Dienstag) aus einem **langen dialysefreien Intervall**, am Dialysetag 2 (DT2) (einem Mittwoch oder Donnerstag) kommen sie aus einem **kurzen dialysefreien Intervall**. Es wurde nun, sofern irgend logistisch möglich, an einem DT1 vor der Dialysebehandlung eine fachärztlich-nephrologische Evaluation und ein EKG durchgeführt und nach der Dialysebehandlung eine Bioimpedanzmessung. Am DT2 wurde dann vor und nach Dialyse eine möglichst vollständige echokardiografische Untersuchung, eine Blutentnahme über die Dialysemaschine (*vor Dialyse*: kleines Blutbild, CRP, Phosphat, Albumin, Parathormon, NT-proBNP, CK, CK-MB, kardiales Troponin T, *nach Dialyse*: NT-proBNP, CK, CK-MB, kardiales Troponin T) und nur vor der Dialyse eine sonografische Shuntvolumenbestimmung der AV-Fistel durchgeführt. In seltenen Fällen wurden alle Untersuchungen an einem Tag durchgeführt, dann aber nur an einem DT2 oder aber es wurde der DT1 normal abgearbeitet, die echokardiografischen und laborchemischen Untersuchungen folgten an einem DT3 (Freitag). Bei drei Patienten ergab sich leider aufgrund technischer Schwierigkeiten ein Intervall von einmal 6 Monaten, einmal 2,5 Monaten und einmal einem Monat zwischen der Echokardiografie und der Shuntvolumenbestimmung. Bei einem weiteren Patienten war die Shuntvolumenbestimmung nicht auswertbar. Bei den Laborbestimmungen ergab sich jeweils ein Mal das Fehlen des kleinen Blutbildes, der CK und CK-MB (nach

HD) und des CRPs bei jedoch drei verschiedenen Patienten. Ein Patient hatte transthorakal kein echokardiografisches Fenster.

Bei den **Peritonealdialysepatienten** wurden Termine vereinbart zwischen 8:00 Uhr und 12:00 Uhr morgens. Es wurde dann analog zu den HD-Patienten fachärztlich-nephrologisch evaluiert, es wurde eine Blutentnahme analog der Blutentnahme der HD-Patienten vor Dialyse, ein EKG, eine Bioimpedanzmessung und eine echokardiografische Untersuchung durchgeführt.

Die echokardiografischen Untersuchungen wurden bis auf eine Ausnahme immer von demselben Arzt, die nephrologischen Evaluationen und die Bioimpedanzmessungen immer von demselben Arzt und die EKG-Ableitungen von verschiedenen Fachpersonen durchgeführt. Die Blutentnahmen erfolgten nach im Zentrum üblichen, standardisierten Ablauf durch Fachpersonen unter der Beachtung der notwendigen präanalytischen Anforderungen.

Die nephrologische Evaluation umfasste folgende Punkte: Personalien, Datum des ersten Studientages, Urie (anurisch oder urisch), Dialysezugang (permanenter Vorhofkatheter, AV-Fistel inklusive Prothesenshunt (Goretex™) oder PD-Katheter), Zeitpunkt der ersten Dialysebehandlung, derzeitiges Gewicht, durch Nephrologen festgelegtes Optimalgewicht, Vorhandensein von Zeichen der Herzinsuffizienz und Klassifikation nach NYHA. Bei der Bioimpedanzanalyse wurden folgende Parameter aufgezeichnet: „Overhydration“, „Urea Distribution Volume“, „Total Body Water“, „Extracellular Water“, „Intracellular Water“, „Lean Tissue Index“, „Fat Tissue Index“ und „Body Cell Mass“. Bei Patienten mit Herzschrittmacher wurde aus Gründen der absoluten Patientensicherheit keine Bioimpedanzanalyse durchgeführt, dies betraf zwei HD-Patienten.

#### **4.) Material und Methoden**

Die Dialysedauer wurde in ganzen Monaten berechnet, als Dialyse wurde sowohl Peritoneal- als auch Hämodialyse verstanden. Sollte es mehrere Abschnitte von Dialysebehandlung gegeben haben, z.B. weil in der Zwischenzeit eine funktionierende Transplantatniere vorhanden war, dann wurde ein kumulativer Wert gebildet, also die Gesamtdialysezeit auf das Leben gerechnet. Zur fachärztlich-nephrologischen Evaluation konnte das vorliegende EKG, die Anamnese, klinische Untersuchung, das Vorwissen über die Patienten und die Patientenakte verwendet werden, nicht jedoch die Ergebnisse der ggf. vorliegenden Bioimpedanzanalyse.

Die Bioimpedanzanalyse erfolgte in einem Zeitraum von 10 bis max. 30 Minuten nach Ende der Hämodialysebehandlung bzw. im Falle eines PD-Patienten am Vormittag mit Vorhandensein von zwei Liter Peritonealflüssigkeit in der Peritonealhöhle. Es wurde das „BCM – Body Composition Monitor™“-Gerät des Herstellers „Fresenius Medical Care Deutschland GmbH“ nach Herstellerangaben verwendet. Es wurde im Liegen an einer Körperhälfte gemessen, ein Elektrodenpaar volar am Handgelenk, ein Elektrodenpaar dorsal am Fußgelenk. Bei HD-Patienten wurde die Körperhälfte gewählt, welche nicht den AV-Shunt enthielt. Die für das Gerät notwendigen, veränderlichen Angaben wie systolischer, diastolischer Blutdruck und Gewicht wurden bei den HD-Patienten aktuell (also nach Dialysebehandlung) bestimmt. Bei den PD-Patienten wurden diese Werte anamnestisch gewonnen. Das BCM-Gerät bestimmt

unter anderem die Körperzellmasse („Body Cell Mass“), das intra- und extrazelluläre Wasser und die Fettgewebmasse. Daraus werden im Stile des „Body Mass Index“ der „Fat Tissue Index“ ( $\frac{\text{Fettgewebe in kg}}{(\text{Größe in m})^2}$ ) und der „Lean Tissue Index“

( $\frac{\text{Fettfreie Körperzellmasse in kg}}{(\text{Größe in m})^2}$ ) berechnet. Die „Overhydration“ stellt

eine Näherung des überschüssigen extrazellulären Wassers dar in Liter. (vgl. <http://www.bcm-fresenius.com/26.htm>, abgerufen 03.01.2017).

Die EKG-Ableitung erfolgte nach standardisierter 12-Kanal-Methode unter Nutzung des „AT-10 plus“ Gerätes von Schiller™. Dabei wurden folgende Parameter bestimmt: Rhythmus (Sinusrhythmus, absolute Arrhythmie oder Schrittmacher-Rhythmus), Frequenz, Lagetyp, PQ-Zeit, QTc-Zeit nach Bazett, QRS-Dauer und Blockbild.

Die echokardiografischen Untersuchungen erfolgten durch einen erfahrenen Untersucher unter standardisierten Bedingungen nach deutschen Leitlinien bzw. nach Empfehlungen der „American Heart Association“ in Linksseitenlage mit Hebung des linken Armes hinter den Kopf. Es wurden Messungen im parasternalen und axialen Fenster durchgeführt mit besonderem Augenmerk auf die Parameter des E/A-Verhältnis, der Ejektionsfraktion, des E/E'-Verhältnis, der E-Dezelerationszeit, des linksatrialen Volumens und der Herzklappenfunktion. Zur Bestimmung der E'-Wellen-Geschwindigkeit wurden die Mittelwerte aus lateral und septal gemessenem Wert gebildet. Es wurde das „EPIQ 7G“ Gerät von Philips™ verwendet.

Die Laborbestimmungen erfolgten bis auf die Bestimmung des „Fibroblast Growth Factor 23“ (FGF 23) alle im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universität Rostock. Zu den Laborbestimmungen gehörten (*Antikoagulans und Methode in Klammern*): kleines Blutbild (*EDTA, Photometrie*), Phosphat (*Lithium-Heparin, Photometrie*), Creatinkinase (CK) (*Lithium-Heparin, Photometrie*), Creatinkinase Isoenzym „Muscle-Brain“ (CK-MB, herzmuskelspezifisch) (*Lithium-Heparin, Photometrie*), kardiales Troponin-T, hochsensitiv (Trop-T) (*EDTA, Elektrochemilumineszenz-Immunoassay*), Albumin (*Lithium-Heparin, Photometrie*), C-reaktives Protein (CRP) (*Lithium-Heparin, Turbidimetrie*), N-terminales „Pro-Brain“-Natriuretisches-Peptid (NT-proBNP) (*EDTA, Elektrochemilumineszenz-Immunoassay*) und Parathormon (PTH) (*EDTA, Elektrochemilumineszenz-Immunoassay*). Das FGF 23 wurde durch das MVZ „Dr. Eberhard & Partner, Überörtliche Berufsausübungsgemeinschaft“ bestimmt im EDTA-Plasma, gefroren, per Enzymimmuno-Assay. FGF 23 wird in "RU/mL" angegeben, was für "Relative Units" steht. Ein "RU/mL" soll in etwa 2 pg/mL entsprechen.<sup>20</sup>

Die Datenverwaltung erfolgte unter Nutzung von Excel Microsoft™ 2007. Die Version 22 des Programmes SPSS™ der Firma IBM™ wurde zur statistischen Auswertung und Diagrammerstellung verwendet. Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert mit Standardabweichung, ordinale Variablen als Median mit Interquartilen und nominale Variablen als Modalwert mit Bereich dargestellt. Zur Testung auf eine Normalverteilung wurde der „**Kolmogorov-Smirnov**“-Test verwendet, bei einem p-Wert von < 0.05 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zur Normalverteilung angenommen und somit die Normalverteilung des Parameters abgelehnt. Hierbei wurde die Grundgesamtheit der Dialysepatienten untersucht (HD- und PD-Patienten).

Zur Determination von Unterschieden in den Parametern HD- versus PD-Patienten oder den Parametern vor versus nach Dialyse (nur HD-Patienten) wurde jeweils bei Normalverteilung der „**t-Test**“ und bei Nicht-Normalverteilung der „**Whitney-Mann-u-Test**“ (auch Wilcoxon-Rank-Test genannt) verwendet. Der t-Test wurde als statistisch signifikant eingestuft bei einem **p-Wert < 0,05** (zweiseitig, Varianzgleichheit angenommen). Der u-Test wurde als statistisch signifikant eingestuft bei einem p-Wert < 0,05 (zweiseitig, exakte Signifikanz). Bei einem **p-Wert von < 0,15** wurde in beiden Tests aufgrund der geringen Fallzahl und dem Pilotstudien-Charakter der Untersuchung ein **Trend** angenommen.

Im Rahmen der Korrelations- und Regressionsanalysen wurde zumeist aufgrund der insgesamt geringen Fallzahl von 24 Patienten keine Unterscheidung zwischen Hämö- und Peritonealdialysepatienten vorgenommen werden. Es wurde die Gesamtheit der Dialysepatienten als Grundlage genommen.

Zur Korrelationsanalyse wurden zunächst jeweils Streudiagramme angefertigt zur visuellen Begutachtung. Die Korrelationen wurden bei Vorliegen beider Merkmale aus einer normal verteilten Grundgesamtheit und bei (vermutetem) linearen Zusammenhang per „**Korrelationskoeffizienten nach Pearson**“ durchgeführt, bei Verletzung einer der Voraussetzungen wurde der „**Spearman`sche Rangkorrelationskoeffizient**“ verwendet.<sup>21</sup> Wiederum wurde bei einem p-Wert von < 0,05 (zweiseitig) eine statistisch signifikante Korrelation angenommen, bei einem p-Wert von < 0,15 wurde höchstens ein Trend angegeben. Bei statistisch signifikanten Korrelationen und inhaltlicher Sinnhaftigkeit wurde eine **lineare Regression** angeschlossen. Die Regression wurde als statistisch signifikant betrachtet bei einem p-Wert von < 0,05 (ANOVA-Tabelle) und, wenn das 95%-Konfidenzintervall für den nicht standardisierten Koeffizienten B die Null nicht enthielt. Außerdem wurde eine visuelle Kontrolle der Residuen per Diagrammen durchgeführt. Als unabhängige Variablen wurden insbesondere untersucht Patientenalter, „Overhydration“ (Überwässerung der BCM-Messung, positive und negative Ausprägung möglich), Gesamtdialysedauer, Herzinsuffizienz nach (modifizierten) NYHA-Kriterien, FGF 23, Parathormon und Troponin T. Es wurden jeweils Korrelationen untersucht nach inhaltlich sinnvollen Gesichtspunkten, es wurden nicht alle statistisch möglichen Kombinationen untersucht.

Zur Vorhersage des dichotomen Wertes der Urie wurde unter Nutzung der Gesamtdialysedauer als unabhängige Variable eine **binäre logistische Regressionsanalyse** durchgeführt. Hierbei wurde geprüft, ob die Variablen in der Gleichung statistisch signifikant waren ( $p < 0,05$ ) und ob im Omnibustest der Modelkoeffizienten in „Schritt“, „Block“ und „Modell“ statistische Signifikanz vorlag ( $p < 0,05$ ). Zudem wurde der „Hosmer-Lemeshow“-Test angewandt, welcher keine statistische Signifikanz bieten durfte und in der Kontingenztafel gute Übereinstimmung zwischen beobachtetem und erwartetem Wert haben musste. Weiterhin durfte auch hier das 95%-Konfidenzintervall für  $\text{Exp}(B)$  (entspricht dem „Odds Ratio“ oder Risikoverhältnis) die Null nicht enthalten.

Zur Vorhersage des kontinuierlichen Wertes der „Overhydration“ wurde eine **multiple lineare Regression** angefertigt. Aufgrund des Ausschlusses der Herzschrittmacherpatienten von der Bioimpedanzanalyse konnten nur 22 Patienten untersucht werden. Es wurden nur vollständig vorliegende Datensätze in die Analyse gegeben, um die ohnehin schon geringe Zahl der Probanden nicht weiter abzusenken.



Die Schlüssigkeit bzw. Signifikanz der Untersuchungen wurde getestet, indem kontrolliert wurde, ob nur statistisch signifikant korrelierte Variablen eingeschlossen wurden in das Modell (einseitiger p-Wert  $< 0.05$ ), ob die Reihenfolge des Einschlusses nach aufsteigendem p-Wert erfolgte, ob die Regression im Modell statistisch signifikant war (ANOVA-Tabelle,  $p < 0,05$ ) und ob der p-Wert des nicht standardisierten Koeffizienten  $B < 0,05$  war. Zudem durften die 95%-Konfidenzintervalle für B auch hier die Null nicht enthalten. In der Koeffizienten-Tabelle durfte die Toleranz nicht unter 0,2 sein. Die Residuen wurden wiederum visuell kontrolliert per Diagrammen.

## 5.) Theoretischer Hintergrund

### 5.1) Dialysezugang

Neben leistungsfähigen Dialysemaschinen braucht es auch leistungsfähige Gefäßzugänge. Grundlegend gibt es hierbei **vorübergehende Vorhofkatheter** und **permanente getunnelte Vorhofkatheter** (Permcath®) sowie **arteriovenöse Shunts**. Letztere können mithilfe eines Prothesenshunts oder nativ als arteriovenöse Fistel angelegt werden. Das Problem der Infektion besteht bei allen Dialysegefäßzugängen, das Risiko hierfür ist bei vorübergehenden Kathetern am größten, bei nativen arteriovenösen Fisteln am geringsten. Getunnelte Vorhofkatheter wurden entwickelt, um das Infektionsrisiko zu senken. Insbesondere bei Verwendung körperfremder Materialien ist die bakterielle Biofilmbildung pathophysiologisch ausschlaggebend. Die Bakterien bilden Polysaccharidstrukturen und Kolonien, welche eine Resistenz gegenüber dem Immunsystem und der Antibiotikatherapie darstellen, wobei man meint, dass insbesondere der Bakterien-Zellverband mit Ausbildung von Zell-Zell-Kommunikation (auch "quorum sensing") sowie daraus folgender veränderter Genexpression einen leistungsstarken Abwehrmechanismus darstellt. Unglücklicherweise ist Heparin ein Stoff, der die Biofilmbildung von Staphylococcus fördert, indem er Zell-Zell-Interaktionen fördert und sollte daher nicht als Blockungslösung zwischen Dialysebehandlungen bei Kathetern genutzt werden.<sup>22</sup> So zeigten Fontsero et. al., dass der Gebrauch von Taurolidin-Citrat anstelle von Heparin als Blockungslösung für getunnelte Vorhofkatheter bei 31 ihrer stabilen Hämodialysepatienten mit einer verminderten Rate an Katheter-assoziierten Blutstrominfektionen und einer Verminderung gewisser serochemischer Entzündungsparameter einherging.<sup>23</sup>

Generell gesprochen ist die Mortalität bei Dialysekathetern aufgrund der Komplikationsraten höher als bei arteriovenösen Fisteln oder Prothesenshunts.<sup>22</sup> Schon 2005 fanden Astor et al. in einer Untersuchung von 616 Patienten aus der "Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD"-Studie, die mit Hämodialyse begannen, dass die jährliche Mortalität am höchsten bei Kathetergebrauch, am zweithöchsten bei Prothesenshuntgebrauch und am niedrigsten bei Gebrauch von nativen arteriovenösen Fisteln war.<sup>24</sup> Das Flussvolumen eines Dialysezuganges sollte nicht höher sein, als für eine effektive Dialyse und ein Offenbleiben des Shunts notwendig, was bei ca. 300 mL/min bei AV-Fisteln und bei ca. 600-1000 mL/min bei 7mm-Prothesenshunts liegt. Liegt das Flussvolumen deutlich darüber, so ist eine flussreduzierende operative Anpassung zu überlegen.<sup>25</sup>

Locatelli et al. bezeichnen den Dialysezugang sogar als "Achillessehne" der Dialysebehandlung.<sup>18</sup>

Die "Society for Vascular Surgery" empfiehlt bei Patienten mit progressiver Nierenerkrankung die frühe Evaluation und ggf. Anlage eines arteriovenösen Shunt, sodass ab dem Umstand der eintretenden Dialysepflicht auf die Verwendung eines vorübergehenden, körperfremden Katheters verzichtet werden kann. Sie schlagen vor, bei Patienten mit „Chronic Kidney Disease“ (CKD) Stadium 4 (GFR nach MDRD-Formel  $< 20\text{-}25\text{ mL/min}$ ), die Hämodialyse als Nierenersatzverfahren wählen, eine Vorstellung bei einem Gefäßchirurgen zu realisieren. Wenn bei dieser Evaluation die Anatomie der Arterien und Venen der oberen Extremität adäquat ist, so sollte eine arteriovenöse Fistel angelegt werden, um genug Zeit für die Reifung und ggf. korrigierende Interventionen oder Operationen zu lassen. Idealerweise erfolgt die chirurgische Vorstellung also sechs Monate vor der antizipierten Dialysepflicht, da die durchschnittliche Reifungszeit einer arteriovenösen Fistel zwei bis vier Monate beträgt.<sup>26</sup> Auch die "European Renal Best Practice Guidelines" empfehlen die frühe Anlage und Nutzung einer nativen arteriovenösen Fistel, allerdings für Patienten mit CKD-Stadium 5.<sup>18</sup> Die "Society for Vascular Surgery" empfiehlt außerdem, dass arteriovenöse Fisteln so weit distal an der oberen Extremität etabliert werden sollen, wie technisch machbar, um proximale Gefäßzugänge für künftige Operationen zu konservieren. Zudem sollte dem nicht-dominanten Arm und der Konstruktion einer nativen Fistel (gegenüber einem Prothesenshunt) der Vorrang gewährt werden.<sup>26</sup>

Erste Wahl bei der Art des arteriovenösen Zuganges ist der native radial-zephal direkte Handgelenkzugang („Brescia-Cimino-Appel“) oder aber der native Zusammenschluss des posterioren Astes der A. radialis mit der V. cephalica („Tabatière“ oder „snuffbox“).<sup>26</sup> Bei aufgebrauchtem oder anatomisch nicht nutzbarem Gefäßstatus der oberen Extremität kann auf Shuntanlagen der unteren Extremität zurückgegriffen werden, wie z.B. die Verbindung der A. femoralis mit der V. saphena magna. Sollte der Gefäßstatus eine native Verbindung nicht ermöglichen, so muss auf einen Prothesenshunt ausgewichen werden. Ein Beispiel wäre die Verbindung der A. brachialis und der V. brachialis in der Axilla mithilfe eines Prothesenshunts. Solche Shunts sind ebenfalls an der unteren Extremität möglich.<sup>26</sup>

Es wird empfohlen, arteriovenöse Shunts regelmäßig zu überprüfen (Inspektion, Palpation, Auskultation, Registrierung von prolongierter Blutung nach Nadelentfernung). Zudem sollte eine Duplexsonografie durchgeführt werden, wenn Verdacht auf eine Dysfunktion besteht.<sup>26</sup> So können Probleme rechtzeitig erkannt und ggf. therapiert werden.

Prothesenshunts oder auch arteriovenöse Grafts sind Gefäßzugänge, bei denen Arterie und Vene durch ein künstliches Interponat (biologischen Ursprungs oder Kunststoff) verbunden werden. Das Prothesenstück selbst wird dann kanüliert während der Dialysebehandlung. Solche Gefäßzugänge sollten erst in zweiter Instanz nach Evaluation eines nativen arteriovenösen Shunts bzw. bei "aufgebrauchter" Gefäßsituation verwendet werden. Prothesenshunts können primär gelegt werden bei Mangel an autologem Material, bei absehbar kurzer Dialysedauer (z.B. bei Kindern), bei Patienten mit kurzen, adipösen Extremitäten und bei Patienten mit hoher Gefäßfragilität (z.B. bei thrombozytopenischen Purpura). Prothesenshunts waren lange Zeit in den USA der präferierte Gefäßzugang, dieser Trend wird zur Zeit zur Umkehr gebracht, da wie bereits erwähnt native arteriovenöse Fisteln das beste „Outcome“ zeigen. Die Hauptprobleme bei Prothesenshunts sind Thrombose (und Stenose) und Infektion.<sup>27</sup>

Zentrale Venenkatheter sind die einzige Möglichkeit eines Gefäßzuganges, wenn unmittelbar eine Dialysebehandlung notwendig ist. Zur langfristigen Nutzung eignen sich dagegen fast ausschließlich getunnelte, sogenannte permanente Vorhofkatheter, mit einem "Cuff" bzw. einer Manschette, um die insgesamt hohe Infektionsrate zu vermindern. Dieser "Cuff" liegt subkutan und verschließt sich fibrinös, was eine Barriere gegen Bakterienmigration bewirkt.<sup>27</sup>

In einer großen Erhebung wurde die **Patientenpräferenz in Bezug auf Gefäßzugänge** untersucht, 3.815 Patienten aus 12 Ländern wurden eingeschlossen. Es zeigte sich, dass die Präferenz für permanente Vorhofkatheter sehr unterschiedlich ist zwischen den Ländern. Sie lag bei 1% in Japan, 12% in Deutschland, 18% in den USA, 42% in Belgien und 44% in Kanada. Katheterpräferenz war positiv korreliert mit dem Alter, weiblichem Geschlecht, vormaligem oder derzeitigem Kathetergebrauch und negativ korreliert mit der Gesamtdialysezeit. Die Autoren schlussfolgern daraus, dass Kathetergebrauch auch deswegen vermieden werden sollte, weil sich dadurch ungünstige Präferenzen ausbilden könnten.<sup>28</sup>

## 5.2) Kardiovaskuläre Erkrankungen bei Dialysepatienten

D'Agostino et al. veröffentlichten im Jahre 2008 in „Circulation“ eine Weiterentwicklung des bekannten Risiko-Score zur Vorhersage des kardiovaskulären Risikos auf der Grundlage der US-amerikanischen „**Framingham Heart Study**“. Die „Framingham Heart Study“ war eine der ersten longitudinalen, von der Regierung geförderten, groß angelegten Beobachtungsstudien der USA. Sie wurde begonnen, um die Ursachen der steigenden kardiovaskulären Mortalität zu untersuchen. Namensgebend war die Stadt "Framingham" (Massachusetts), welche als Studienpopulation gewählt wurde. Die erste Kohorte, welche 1948-1952 rekrutiert wurde, umfasste 5.209 Probanden im Alter von 28-62 Jahren. Fast zehn Jahre nach der Untersuchung des ersten Probanden konnte 1957 Bluthochdruck als ein wahrscheinlicher kardiovaskulärer Risikofaktor betitelt werden. Es folgten Untersuchungen der Kinder der Originalkohorte (Beginn 1971) und der Kindeskiner (Beginn 2002), wobei im Laufe der Jahre entsprechend dem Fortschritt der Medizin immer mehr Daten gesammelt wurden.<sup>29</sup>

D'Agostino et al. summierten in ihrer Untersuchung folgende kardiovaskulären Erkrankungen: koronare Herzerkrankung, Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit und Herzinsuffizienz. Es wurden „traditionelle“ kardiovaskuläre Risikofaktoren definiert: Alter, Geschlecht, HDL-Cholesterol, arterielle Hypertonie bzw. Behandlung einer arteriellen Hypertonie, Rauchen und Diabetes mellitus. Unter Nutzung dieser **Risikofaktoren** kann nun mithilfe ihres Scores das 10-Jahres-Risiko vorhergesagt werden, an einer der o.g. kardiovaskulären Erkrankungen zu erkranken. Als Limitationen geben sie jedoch an, dass die untersuchte Kohorte größtenteils weiß war und dass Risikoberechnung allein kein besseres „Outcome“ bei den Patienten erzeugt. Es muss sowohl die Kommunikation der Risikofaktoren durch den Arzt als auch das Verständnis der Patienten für die Risikofaktoren gut sein.<sup>30</sup>

Im gleichen Zeitraum zeigten Weiner et al. jedoch, dass die Framingham-Formel zur Vorhersage kardialer Ereignisse bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz nicht gut geeignet ist. Die Diskrimination zwischen Patienten, die ein kardiales Ereignis hatten gegenüber denen, die keines hatten, war dürftig, insbesondere bei Männern. Als Grundlage für ihre Berechnungen verwendeten sie die „ARIC“- ("Atherosclerosis Risk In Communities", Einschluss 1987-89) und die „CHS“- ("Cardiovascular Health Study",

Einschluss 1989-1990)- Populationen. Patienten über 74 Jahre wurden ausgeschlossen, um der Framingham-Population näher zu kommen. CKD wurde definiert als eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von  $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  (per MDRD-Formel), Patienten mit einer GFR von  $< 15 \text{ mL/min/1,73m}^2$  wurden ausgeschlossen. Nach weiteren Ausschlüssen aufgrund fehlender Daten blieben 19.046 Patienten übrig, von denen wiederum 1.106 eine GFR zwischen 15 und 60  $\text{mL/min/1,73 m}^2$  hatten. Es wurden weitere 172 Patienten ausgeschlossen, hauptsächlich aufgrund bestehender koronarer Herzerkrankung, sodass 934 Probanden als Untersuchungspopulation ausgewählt wurden.

Kardiale Ereignisse nach 5 Jahren wurden bei Frauen in 1,9 % (tatsächlich: 5,2 %), bei Männern in 6,0 % (tatsächlich: 9,8 %) durch den Framingham-Score vorhergesagt. Kardiale Ereignisse nach 10 Jahren wurden bei Frauen in 4,8 % (tatsächlich: 9,7 %) und bei Männern in 13,9 % (tatsächlich: 20,7 %) vorhergesagt. Es war den Autoren möglich durch veränderte Wichtung der Faktoren und Rekalibrierung eine besser angepasste, auf der Framingham-Formel basierende Berechnung anzustellen, welche jedoch insbesondere bei Männern weiterhin keine zufriedenstellende Vorhersage brachte. Die Autoren schließen daraus, dass die traditionellen kardiovaskulären „Framingham“-Risikofaktoren auch bei Patienten mit CKD eine Rolle spielen, dass sie jedoch wahrscheinlich anders gewichtet werden müssen und dass andere Todesursachen bei Patienten mit CKD dazukommen.<sup>31</sup> Schon 2004 poolten auch Weiner et al. die Daten aus vier verschiedenen longitudinalen Studien („Atherosclerosis Risk in Communities Study“, „Cardiovascular Health Study“, „Framingham Heart Study“ und „Framingham Offspring Study“). Sie schlossen Patienten mit vorbekannter kardiovaskulärer Erkrankung aus. CKD wurde definiert als eine GFR von 15-60  $\text{mL/min/1,73 m}^2$  (ebenfalls per MDRD-Formel). Als primären Endpunkt der Untersuchung definierten sie zusammenfassend Herzinfarkt, fatale kardiale Erkrankung, Schlaganfall und Tod. Insgesamt umfasste die untersuchte Population 22.634 Personen, von denen 7,4% eine CKD hatten. In einer nach Störvariablen angepassten Berechnung fanden sie, dass **CKD als ein unabhängiger Risikofaktor** für den zusammengefassten primären Endpunkt gelten muss.<sup>32</sup> Auch Stenvinkel et al. betonten in ihrem Übersichtsartikel, dass traditionelle Framingham-Risikofaktoren (Alter, Lebensstil, linksventrikuläre Hypertrophie, Dyslipidämie, Hypertonie und Diabetes mellitus) gegebenenfalls bei Patienten mit leicht bis moderat eingeschränkter Nierenfunktion die kardiovaskuläre Mortalität vorhersagen können. Spätestens mit sich weiter verschlechternder Nierenfunktion kommen jedoch Faktoren hinzu wie Inflammation, endotheliale Dysfunktion, Überaktivierung des Sympathikus, Protein- und Energiewasting, oxidativer Stress, vaskuläre Kalzifikation und Überwässerung, welche mit unter die traditionellen Risikofaktoren überschatten. Im Angesicht der CKD können manche Risikofaktoren sogar ihren Zusammenhang verlieren oder sich paradox verhalten können, was man auch als "reverse" oder "paradoxe" Epidemiologie bezeichnet.<sup>4</sup> Der engen Korrelation zwischen Herz- und Nierenfunktion wird in der Definition des kardiorenenalen Syndroms Rechnung getragen, wobei für unsere Studie insbesondere der Typ 4 relevant ist. Der **Typ 4 des kardiorenenalen Syndroms** beschreibt genau den Umstand, dass eine chronisch eingeschränkte Nierenfunktion Auswirkungen auf die Herzfunktion hat.<sup>33</sup>

Chung et al. untersuchten entnommene Aa. epigastricae inferiores von Patienten, die eine Nierentransplantation erhielten. Die Fallzahlen waren jedoch klein (12 PD-Patienten, 14 HD-Patienten und 15 nicht dialysepflichtige Patienten). Sie fanden unter

anderem, dass ein Marker des **oxidativen Stresses** (Isoprostan 8-epi-FGF2) am höchsten in den Arterien der HD-Patienten, am zweithöchsten in denen der PD-Patienten und am niedrigsten in denen der nichtdialysepflichtigen Patienten war. <sup>34</sup>

In ihrem Übersichtsartikel fassen van Craenenbroeck et al. mehrere Studien zusammen, die zeigen, dass Patienten mit CKD, natürlich auch Patienten unter Anwendung eines Nierenersatzverfahrens, eine **überproportional erhöhte kardiovaskuläre Mortalität** haben, welche nicht allein durch das Vorliegen traditioneller Risikofaktoren erklärt werden kann. Auch sie erwähnen ähnliche Risikofaktoren wie Stenvinkel et al., nämlich Inflammation, oxidativen Stress, verminderte Verfügbarkeit an Stickstoffmonoxid (NO) und einen gestörten Mineralstoffwechsel bei CKD. Wobei das Zusammenspiel der einzelnen Faktoren komplex ist, was sicherlich eine Erklärung dafür sein kann, dass Interventionen, die sich nur auf traditionellen Risikofaktor stützen, häufig enttäuschende Ergebnisse gezeigt haben bei Patienten mit CKD. <sup>35</sup>

In einer großen Meta-Analyse zeigte sich, dass (nach rechnerischer Anpassung der Werte an das traditionelle kardiovaskuläre Risiko und die vorliegende Albuminurie) das kardiovaskuläre Risiko ab einem **Schwellenwert von 75 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>** mit weiter sinkender GFR linear ansteigt. Dahingegen zeigte die Albuminurie keinen Schwellenwert, auch nach rechnerischer Anpassung der Werte an das traditionelle kardiovaskuläre Risiko und die geschätzte GFR. Schon eine leichte Erhöhung der **Albuminurie** über dem Normwert erhöht das kardiovaskuläre Risiko und muss demnach klinisch Beachtung finden. <sup>36</sup> Einige spezifische kardiovaskuläre Erkrankungen konnten mit reduzierter Nierenfunktion in Zusammenhang gebracht werden, darunter Schlaganfälle, periphere arterielle Verschlusskrankheit, koronare Herzerkrankung und Vorhofflimmern. <sup>36</sup> In großen Kohortenstudien in Kanada und Taiwan stieg die kardiovaskuläre Mortalität um das zwei- bzw. dreifache, wenn zusätzlich ein Nierenversagen vorlag. Einen ähnlichen Anstieg der kardiovaskulären Mortalität fand man bei pathologischer Albuminurie. <sup>36</sup>

Chronische Niereninsuffizienz führt zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und einer erhöhten Aktivität der sympathischen Nerven. Angiotensin wiederum fördert die Produktion von Superoxiden, Interleukin-6 und anderen Zytokinen, welche ein **proinflammatorisches Milieu** erzeugen können. Dieses wirkt sich negativ auf die Gefäßgesundheit aus. Zudem ist die Aktivität der Renalase vermindert bei CKD, einem von der Niere produziertem Enzym, welches den Abbau von Katecholaminen bewirkt. Letztendlich ergibt sich also schon allein aus diesen pathophysiologischen Überlegungen eine sich selbst propagierende **hypertensive Kreislaufage**. <sup>36</sup> Bei Patienten mit beginnender oder fortschreitender Niereninsuffizienz ist die Prävalenz von **linksventrikulärer Hypertrophie** besonders hoch, diese stellt sich zumeist als konzentrische Hypertrophie dar. Arterielle Hypertonie, renale Anämie und eine erhöhte arterielle Gefäßwandsteifigkeit könnten ursächlich sein. <sup>36</sup> Ein weiterer Faktor scheint das **asymmetrische Dimethylarginin (ADMA)** zu sein, dessen Konzentration im Blut bei sinkender Nierenfunktion steigt. ADMA inhibiert die Produktion von Stickstoffmonoxid (NO), verringert das Herzminutenvolumen und erhöht die systemischen vaskulären Widerstand und den Blutdruck. Zudem sind erhöhte ADMA-Konzentrationen und eine sympathische Überaktivierung mit konzentrischer Linksherzhypertrophie assoziiert. Somit könnte

ADMA ein urämisches Molekül sein, welches als Mittler zwischen Niereninsuffizienz und kardialer Erkrankung fungiert.<sup>36</sup>

Anhand dieser kurzen Literaturzusammenfassung lässt sich ablesen, dass die **hohe kardiovaskuläre Mortalität** bei CKD- bzw. ESRD-Patienten ein reales Problem darstellt. Im Rahmen der CKD kommen zu den recht gut untersuchten „traditionellen“ kardiovaskulären Risikofaktoren weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren hinzu. Diese sind zum Teil noch nicht gut untersucht. Die weitere Entschlüsselung könnte helfen, die Therapie der CKD-Patienten zu verbessern. Im Folgenden werden einige Subkategorien der empirisch häufigen kardiovaskulären Erkrankungen bei CKD-Patienten näher betrachtet.

### 5.2.1) Arteriosklerose

Pathologische Veränderungen der **Endothelfunktion** fördern kardiovaskuläre Erkrankungen. Bei CKD könnten urämische Toxine die normale Endothelfunktion beeinträchtigen. Dies könnte eine beschleunigte Arterio- und Atherosklerose verursachen.<sup>37</sup> Prozesse, die zu einer Schädigung der Gefäß-Intima führen, können von denen unterschieden werden, die die Gefäß-Media verändern. Man weiß, dass **endotheliale Schädigungsmuster** schon früh im Verlauf der Niereninsuffizienz vorherrschen. Auch die Kalzifikation der Media, „Mönckeberg Mediasklerose“ genannt, bekannt aus der Pathophysiologie des Diabetes mellitus, ist ein Problem bei CKD. Dies führt zu erhöhter arterieller Steifigkeit, was wiederum zu erhöhtem systolischen Blutdruck, erhöhter kardialer Nachlast mit linksventrikulärer Hypertrophie, verminderter subendokardialer Perfusion, diastolischer Dysfunktion und letztendlich Herzinsuffizienz führt. Intima- und Mediaschädigung beeinflussen sich zudem gegenseitig. So kann die verminderte endotheliale Produktion von Stickstoffmonoxid zur Aggravation der medialen Gefäßsteifigkeit beitragen.<sup>35</sup> In ihrem Übersichtsartikel beschreiben van Craenenbroeck et al. einen Mechanismus, der im Rahmen der CKD zur Bildung von „ROS“ ("reactive oxygen species" oder "Radikalen") führt, welcher "eNOS-Entkoppelung" genannt wird. Damit ist gemeint, dass im metabolischen **Zustand der CKD** (Mangel an Biopterin oder L-Arginin, erhöhte Menge an ADMA), die endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase ("eNOS") die Reduktion von molekularem Sauerstoff nicht mehr an die Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) koppelt, sondern Superoxid-Anionen bildet, also „ROS“ oder **Radikale**. Diese Superoxid-Anionen können wiederum bereits gebildetes NO abfangen und hochaktive, toxische Stickstoffderivate bilden wie z.B. Peroxinitrit. Peroxinitrit wirkt zytotoxisch auf Endothelzellen. Außerdem fördert es die Plättchenaggregation und Vasokonstriktion.<sup>35</sup>

Taki et al. zeigten in ihrer Untersuchung von 224 HD-Patienten, dass **Indoxylsulfat** eine signifikant positive Korrelation mit Pentosidin (proatherogener Marker der Glykoxydation, „Advanced Glycation End Product“, s. auch Abschnitt „Mediasklerose“), Creatinin und der Proteinkatabolismusrate, sowie eine signifikant negative Korrelation mit dem antiatherogenen HDL-Cholesterin zeigte. Tryptophan aus Nahrungseiweißen wird teilweise im Darm z.B. durch E. coli per Tryptophanase zu Indol verstoffwechselt, dieses wird ins Blut aufgenommen und durch die Leber zu Indoxylsulfat verändert. Indoxylsulfat muss renal ausgeschieden werden und akkumuliert also bei Niereninsuffizienz. Indoxylsulfat als urämisches Toxin hat sich über verschiedene Wege nephrotoxisch gezeigt und scheint eben auch mit proatherogenen Markern zu korrelieren.<sup>38</sup> Indoxylsulfat fördert außerdem die aortale Kalzifikationen in einer

Bluthochdruck-Modellratte mit Verdickung der aortalen Wand und Expression von Osteoblasten-spezifischen Proteinen. Aufgrund multipler Schädigungsmechanismen könnte es somit als "**Kardiovaskulotoxin**" bezeichnet werden.<sup>37</sup>

Aus diesen Literaturquellen wird deutlich, dass sich Hinweise mehren, dass bei CKD ein Milieu entsteht, welches über proinflammatorische (z.B. eNOS-Entkoppelung) und gefäßschädigende Prozesse Athero- und Arteriosklerose fördert. Dies verursacht eine verminderte Gefäßelastizität und kann unter anderem zu Bluthochdruck und strukturellen Veränderungen am Herzen führen, insbesondere im Sinne einer konzentrischen linksventrikulären Hypertrophie.

### 5.2.2) Mediasklerose

Chen et al. beschreiben in ihrem Übersichtsartikel, dass **Gefäßkalzifikationen** in nahezu allen Gefäßen auftreten und sowohl die Intima als auch die Media betreffen können. Man geht heutzutage davon aus, dass die Einlagerung von Kalzium ein **zellulärer Prozess** ist, bei dem glatte Gefäßwandzellen zu Osteoblasten- bzw. Chondrozyten-artigen Zellen dedifferenzieren und eine Mineralisation herbeiführen. Kalzifikation kann ein Endstadium der Atherosklerose darstellen. Insbesondere bei Vorliegen von Diabetes mellitus, chronischer Nierenerkrankung und fortgeschrittenem Alter kann die Kalzifikation jedoch auch früh in der Pathophysiologie auftreten. Vor allem die Mediasklerose der elastischen Gefäße führt zu einem erhöhten Pulsdruck, einer erhöhten Pulswellengeschwindigkeit und letztlich zu **arterieller Hypertonie**. Chen et al. fassen als traditionelle Risikofaktoren für vaskuläre Kalzifikation Hypertonie, Diabetes mellitus und Dyslipidämie auf. Unter Dyslipidämie verstehen sie niedriges HDL-Cholesterin, Erhöhung von Stearaten und Mangel an Omega-3 ungesättigten Fettsäuren, eher als eine LDL-Erhöhung. Im Falle von Patienten mit CKD indentifizieren sie jedoch "nicht-traditionelle" Risikofaktoren für Gefäßkalzifikation, nämlich wiederum Inflammation, oxidativer Stress, „Advanced Glycation End Products“, Hyperphosphatämie, Hyperkalzämie und wahrscheinlich FGF 23.<sup>40</sup> Zur **Kalzifikation der Koronararterien** im Speziellen gibt es interessante Arbeiten. Schwarz et al. untersuchten die Koronararterien im Rahmen von **Sektionen** bei 27 Patienten mit ESRD und 27 Patienten ohne Niereninsuffizienz. Sie fanden, dass bei Patienten mit ESRD signifikant mehr kalzifizierte Plaques vorlagen, die Mediadicke signifikant größer war und das Lumen signifikant kleiner war. Die Fläche der Plaques zeigte keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Bei nierengesunden Patienten waren die Plaques eher fibroatheromatös.<sup>41</sup>

Peters et al. führten eine systematische Metaanalyse durch, um bei asymptomatischen Patienten ohne Diabetes mellitus den zusätzlichen prognostischen Wert der Koronararterienkalzifikation in der kardiovaskulären Risikostratifikation zu betiteln. Koronararterienkalzifikation kann anhand einer **CT-Aufnahme** bestimmt werden. Insbesondere bei Patienten mit intermediärem Framingham-Risiko fanden sie einen signifikante Verbesserung der Risikoevaluation durch Hinzunahme des Ausmaßes der Koronararterienkalzifikation. Allerdings argumentieren sie auch, dass letztlich eine randomisierte und kontrollierte Studien und eine Kosten-Effektivitätsanalyse notwendig wären, da eine nicht zu vernachlässigende Strahlenbelastung mit den CT-Aufnahmen einhergeht.<sup>42</sup> Im Jahr 2000 veröffentlichten Goodman et al. eine Untersuchung von 39 jungen Dialysepatienten (21 PD, 18 HD), welche im Mittel 19 Jahre alt waren (Altersspanne: 7-30 Jahre). Sie wandten die „**Electon-Beam**“-CT-Aufnahmetechnik

an, um die Koronararterienkalzifikation (KAK) zu quantifizieren und verglichen die Ergebnisse mit 60 Kontrollprobanden (Altersspanne: 20-30 Jahre). Die mittlere Dialysedauer betrug 7 Jahre (SD  $\pm$  6 Jahre). Sie fanden, dass Dialysepatienten im Vergleich zu Kontrollpersonen höhere Werte der KAK hatten. Bei den unter 20-jährigen Dialysepatienten hatte niemand KAK, bei den über 20-Jährigen hatten jedoch 14 von 16 KAK. Von den Kontrollpersonen hatten 3 von 60 KAK. Eine positive Korrelation zur KAK fand sich mit dem Alter der Patienten, der Dauer der Dialysepflicht, der Serumphosphatkonzentration, dem Kalzium-Phosphat-Ionenprodukt im Serum und der täglichen Menge an kalziumhaltigen Phosphatbindern.<sup>43</sup>

Doch nicht nur die Koronarien von CKD-Patienten sind häufiger von Medisklerose betroffen. Sakata et al. untersuchten aortales, nicht atherosklerotisches Gewebe von verstorbenen Patienten mit ESRD ohne Diabetes mellitus im Vergleich zu Gewebe von Kontrollpersonen, nach Alter „gematched“. Sie fanden in Doppelfärbungen eine Ko-Lokalisation von **Pentosidin** und Kalzium an den Elastinfasern der Media, dessen Menge zudem signifikant höher war bei den Patienten mit ESRD im Vergleich zu den Kontrollen. Die Menge an Kalzium im durch Elastase "verdauten" Mediagewebe von ESRD-Patienten korrelierte zudem signifikant mit der Menge an Pentosidin, welches wiederum parallel mit der Dauer der Dialysepflicht anstieg. Proteine in dauerhaften Geweben wie Kollagen, Augenlinse und Elastin werden glykiert, wobei dieser Prozess forciert wird durch Alterung, Diabetes mellitus und Nierenfunktionsstörung. "**Advanced Glycation End Products**" (**AGEs**), wie auch Pentosidin, entstehen durch Glykierung und Oxidation, also Glyoxidation und sind bei urämischen Patienten vermehrt nachweisbar an Plasmaproteinen, im Hautkollagen und im Myokard. Somit postulieren Sakata et al., dass die Mediakalzifikation oder -sklerose bei Dialysepatienten unabhängig von der Atherosklerose entsteht und durch AGEs wie Pentosidin faziilitiert werden könnte.<sup>44</sup> Außerdem haben CKD-Patienten erhöhte Werte von **p-Cresylsulfat**, einem urämische Toxin, das im Zusammenhang mit vaskulären Kalzifikationen und kardiovaskulären Todesfällen steht.<sup>37</sup>

In ihrem Übersichtsartikel arbeiten Kendrick et al. heraus, welche **Mediatoren** im Zusammenhang mit vaskulärer Kalzifikation stehen und wie sich diese bei CKD verändern. Eine Reihe von biochemischen Inhibitoren (Matrix Gla Protein, Bone Morphogenetic Protein 7, Osteoprotegerin, Fetuin A und Osteopontin) und Promotoren (Bone Morphogenetic Protein 2, RANKL und CBFA1/RUNX2) der Kalzifikation verändern sich bei CKD (bis auf Osteoprotegerin) in einer Weise, die eine Kalzifikation fördert. Die bei CKD veränderten Substrate wie Erhöhung des Phosphats und Erniedrigung des Vitamin D fördern ebenfalls eine vaskuläre Kalzifikation. FGF 23 ist erhöht bei CKD. Hohe FGF 23-Werte könnten sowohl eine Kalzifikation fördern als auch hemmen, die Mechanismen sind komplex. Klotho ist ein Transmembranprotein, das als Ko-Rezeptor für FGF 23 fungiert, es ist vermindert nachweisbar bei CKD. Es inhibiert die vaskuläre Kalzifikation durch Verstärkung der Phosphaturie, Hemmung der Differenzierung von glatten Gefäßmuskelzellen in einen osteoklastenartigen Phänotyp und durch Erhaltung der Nierenfunktion.<sup>45</sup>

Wie bereits oben angeklungen, verändert eine Mediasklerose die Funktionalität der Gefäße. Eine erhöhte **Steifigkeit der Aorta** kann beispielsweise sonografisch mithilfe der **Pulswellengeschwindigkeit** gemessen werden. Sie kann funktioneller Ursache sein (arterielle Hypertonie) oder kann aufgrund struktureller Umbauten der Hauptschlagader auftreten. Guerin et al. zeigten in ihrer Studie, dass das Überleben



von Patienten mit ESRD signifikant besser war, wenn ihre Pulswellengeschwindigkeit auf eine Senkung des Blutdrucks reagierte, also abnahm, unabhängig von der absoluten Senkung des Blutdruckes. Dies zeigt, dass eine nicht mehr umkehrbare Vaskulopathie der Aorta bei Dialysepatienten einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt.<sup>46</sup>

Aus den obigen Ausführungen wird klar, dass CKD ein zusätzliches Risiko für Gefäßkalzifikationen darstellt, welche wiederum das Herz-Kreislaufsystem negativ beeinflussen.

### 5.2.3) Kalzifizierende Klappenveränderungen

Nicht nur die Gefäße selbst, sondern auch die Herzklappen verändern sich bei CKD-Patienten. Adeney et al. stellten in einer datenbasierten Untersuchung von 641 Probanden (9,4 % der "Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis"-Kohorte) mit einer GFR von  $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  (nach Ausschluss von 101 Probanden mit Tumorerkrankungen, 100 Probanden mit zu wenig Blutprobenmaterial und einem Probanden unter Sevelamer-Medikation) ohne klinische kardiovaskuläre Erkrankung fest, dass bei einem normalen **Serumphosphatwert** bei 95% der Probanden und nach Anpassung für demografischen Faktoren und berechneter GRF ein Anstieg der Serumphosphatkonzentration um  $1 \text{ mg/dL}$  mit einer um 21 % höheren Prävalenz von **Koronararterienkalzifikation**, einer um 33 % höheren Prävalenz an **A. thoracalis-Kalzifikation**, einer um 25 % erhöhten Prävalenz von **Aortenklappenkalzifikation** und einer um 62 % erhöhten Prävalenz an **Mitralklappenkalzifikation** einherging. Eine Anpassung nach traditionellen Faktoren für Atherosklerose sowie Parathormon oder 1,25-Vitamin-D veränderte diese Assoziation nicht.<sup>47</sup> Guerraty et al. nutzten Daten der CRIC Kohorte ("Chronic Renal Insufficiency Cohort"), um einen Zusammenhang zwischen CT-morphologischer Aortenklappenkalzifikation zu berechneter GFR herzustellen. Bei den 1.964 Probanden zeigte sich die berechnete GFR unabhängig positiv assoziiert mit dem Ausmaß der Aortenklappenkalzifikation. Dies war zudem unabhängig von den traditionellen Risikofaktoren.<sup>48</sup> Avila-Diaz et al. sahen bei 124 Patienten, die mit Peritonealdialyse begannen, nach einem Jahr Kalzifikationen der Aorten (33 Patienten)- und Mitralklappe (15 Patienten, 9 an beiden Klappen), welche zuvor nicht vorlagen. Eine Korrelation zwischen Aorten- und Mitralklappenkalzifikation fanden sie jedoch nicht. In univariaten Regressionsanalysen zeigten sich folgende Parameter als Risikofaktoren für eine Mitralklappenkalzifikation: Alter, Diabetes mellitus, höhere Konzentration an Osteoprotegerin, intaktem Parathormon und CRP. Als Risikofaktor für Aortenkalzifikation konnte in einer multivariaten Regressionsanalyse nur intaktes Parathormon ausgemacht werden. Aus diesen Daten schließen sie, dass unterschiedliche Pathomechanismen für die Entstehung von Aorten- bzw. Mitralklappenkalzifikation ursächlich sein müssen. Beide kommen jedoch überproportional häufig bei Patienten mit CKD vor.<sup>49</sup>

Tian et al. sahen bei 194 Patienten mit ESRD, die mit **Peritonealdialyse** begannen, eine Zunahme der echokardiografisch ermittelten **Klappenkalzifikationen** nach durchschnittlichen 20,9 Monaten PD. Zudem fanden sie in einer multivariaten Regressionsanalyse, dass die Serumphosphatkonzentration, die Dialysedauer und die CRP-Konzentrationen mit der Klappenkalzifikation assoziiert waren.<sup>50</sup> Di Lullo et al. untersuchten 100 Patienten mit CKD im Stadium 3-4 mit Aortenklappen- und

Mitralklappenkalzifikation. Das Ausmaß der Aortenklappenkalzifikation zeigte sich assoziiert mit FGF 23 und Parathormon.<sup>51</sup> Rattazzi et al. beschäftigen sich in ihrem Übersichtsartikel unter anderem mit der Pathophysiologie hinter der Aortenklappenkalzifikation. Wie auch bei der Mediasklerose wird ein "aktiver", **zellbasierter Pathomechanismus** angenommen. Dieser beginnt mit der Einlagerung von modifiziertem bzw. oxidiertem LDL-Cholesterin und Inflammation und geht schließlich in Kalziueinlagerung über. Die Kalziueinlagerung selbst funktioniert ganz ähnlich wie beim **Knochenaufbau mit nachweisbaren Knochenzellmarkern**. Hyperphosphatämie und Veränderungen bestimmter Matrixproteine können bei CKD die involvierten Zellen verändern und den Prozess fördern. ROS und ADMA werden wiederum als mögliche Vermittler genannt. Die Therapiemöglichkeiten sind begrenzt, sobald Kalziueinlagerungen da sind, scheinen cholesterinsenkende Medikamente nicht mehr positiv zu wirken. ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sind zumindest mit einem Überlebensvorteil verknüpft, wobei das jedoch am ehesten mit der Vermeidung des **linkventrikulären Remodelling** zu tun hat. Medikamente, die in den Mineralstoffwechsel eingreifen zeigen noch uneinheitliche Studienergebnisse. Monitoring und gegebenenfalls chirurgische Evaluation sollten jedoch vorgenommen werden.<sup>52</sup>

### 5.3) Renaler Hyperparathyreoidismus

Der Überbegriff für Knochenstoffwechselstörungen bei CKD lautet gemäß Kochanek et al. **"Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder" (CKD-MBD)**. CKD-MBD tritt schon früh im Verlauf einer Niereninsuffizienz auf. Dabei lassen sich unter anderem die "High-Turnover"- und "Low-Turnover"-Osteodystrophie unterscheiden. Zu Anfang steht meist die **"High-Turnover"-Osteodystrophie**. Dazu gehört sinkendes Serum-Kalzium, erhöhtes Serum-Phosphat und verminderte Kalzitriolproduktion, was in Summe zum sekundären oder renalen Hyperparathyreoidismus führt. Eine sich verschlechternde Nierenfunktion führt zu Phosphatretention, wobei das Serumphosphat häufig bis ins Stadium 4 der CKD im Normbereich bleibt aufgrund des ansteigenden FGF 23, welches phosphaturisch wirkt (ausführliche Erklärung im Abschnitt „FGF 23 und Klotho“). Ein **steigendes Phosphat** bewirkt auf drei verschiedenen Wegen die Entstehung des sekundären Hyperparathyreoidismus: Absinken des freien Kalziums (Stimulus zur Parathormonausschüttung), Absinken der Kalzitriolproduktion in den Nieren (direkt oder durch ansteigendes FGF 23) und indem es eine Resistenz der Nebenschilddrüsen gegenüber Kalzitriol induziert. Sinkende Kalzitriol-Spiegel wiederum fördern die Parathormon-Gen-Transkription und sorgen für eine verminderte Kalziumaufnahme aus dem Darm, was zu Hypokalzämie und erneut zu Parathormonausschüttung führt. Die Nebenschilddrüsen verändern sich infolgedessen bei CKD-Patienten. Sie hyperplasieren, zeigen eine verminderte Dichte an Vitamin-D-Rezeptoren und eine verminderte Expression von Kalzium-wahrnehmenden Rezeptoren. Es sind höhere Level an Kalzium notwendig, um die Parathormonausschüttung zu stoppen, was dann schon tertiärer Hyperparathyreoidismus genannt wird. Die "High-Turnover"-Osteodystrophie kann dann bei zu aggressiver Behandlung in eine **"Low-Turnover"-Osteodystrophie** übergehen, auch adynamie Knochenerkrankung genannt. Sie umfasst inadäquat niedrige Parathormonspiegel bei herrschender Parathormonresistenz, was die

Osteoblasten- und Osteoklastenaktivität hemmt, das Knochenbruchrisiko steigert und mit kardiovaskulärer Kalzifikation und erhöhter Mortalität assoziiert ist. Die Parathormonbestimmung bei HD-Patienten alleine kann meist nur bei extremen Werten in der Diagnose hilfreich sei, ein sehr hohes Parathormon kann auf eine "High-Turnover"-Situation hinweisen, ein sehr niedriges auf eine adynamie Knochenerkrankung ("Low-Turnover"). Alkalische Phosphatase oder knochenspezifische alkalische Phosphatase können gleichzeitig herangezogen werden, wobei die Interpretation analog des Parathormones funktioniert. Als Goldstandard der Diagnosestellung gilt die zweifach Tetracyclin-markierte (orale Einnahme von Tetracyclin und Demeclocyclin nach Schema vor Probenentnahme) **Knochenbiopsie**. Behandlungsoptionen sind eingeschränkte Phosphataufnahme, kalziumbasierte und nicht kalziumbasierte Phosphatbinder, aktives Vitamin D, Calcimimetika, tägliche Dialyse und Parathyroidektomie. <sup>39</sup>

#### 5.4) Das Problem der Hyperhydratation

Bewegen wir uns einmal weg von dem großen Themengebiet der Athero- und Arteriosklerose und der Gefäß- und Klappenkalzifikation, welche zweifelsohne zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei Dialysepatienten beitragen, hin zu einem weiteren Problem: der Hyperhydratation. Fällt die Niere weg als primäres Ausscheidungsorgan von Flüssigkeit, ist eine Hyperhydratation fast unvermeidlich. Insbesondere Patienten ohne Restdiurese sind dahingehend betroffen. Arneson et al. untersuchten die Daten von 176.790 US-amerikanischen **Dialysepatienten**, welche "Medicare" als primären Kostenträger im Jahre 2004 (Januar bis Juni) hatten. Die mittlere Follow-up-Dauer betrug zwei Jahre. Sie suchten nach stationären, im Krankenhaus überwachten oder in einer Notaufnahme behandelten akuten Episoden von Hyperhydratation mit den primären Entlassdiagnosen Hyperhydratation (11%), Herzinsuffizienz (86%) oder Lungenödem (6%), welche am Aufnahme- oder Folgetag mittels Hämodialyse behandelt wurden. Der Krankenaufenthalt selbst durfte fünf Tage nicht überschreiten. Rund 14 % der Patienten (25.291) hatten 41.699 Episoden in den zwei Jahren Beobachtungszeitraum. In ihrer Kohorte waren folgende Charakteristika mit vermehrten Episoden assoziiert: Alter jünger als 45 Jahre, weibliches Geschlecht, schwarze Ethnie, andere Ursache für ESRD als Diabetes mellitus, Dialysedauer von 1-3 Jahren, weniger Dialyseeinheiten pro Woche im Einschlusszeitraum, Hospitalisierung im Einschlusszeitraum und hohe Anzahl an Komorbiditäten. <sup>53</sup> Diese Untersuchung stellt augenscheinlich eine spezielle Kohorte dar, dennoch ist das Problem der Hyperhydratation bei ESRD auch pathophysiologisch klar vorhanden.

Schon seit der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts ist bekannt, dass bei Niereninsuffizienz **Natriumdysregulation** eine herausragende Rolle in der Genese der Ansammlung von Extrazellulärflüssigkeit, also Überwässerung, spielt. So reagieren z.B. subtotal nephrektomierte Hunde auf eine Kochsalzbelastung mit vorübergehender Expansion des Extrazellulärvolumens und Steigerung des kardialen Herzminutenvolumens, sowie einer länger anhaltenden Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes und des Blutdrucks. <sup>54</sup> Es wird empfohlen bei Dialysepatienten, die **Kochsalzzufuhr** soweit wie möglich zu reduzieren, da das effektiv die interdialytische Gewichtszunahme, Volumenexpansion und die Menge der zu entfernenden Flüssigkeit senken kann. <sup>54</sup> Ferner haben chronische Dialysepatienten zumeist eine

**Trinkmengenbeschränkung**, um der Volumenzunahme zwischen den Behandlungen entgegen zu wirken. In der Theorie ist das sehr überzeugend, doch dem gegenüber steht das **Durstgefühl**. Hyperosmolalität steigert das Durstgefühl wahrscheinlich durch Zellvolumenminderung und am ehesten mechanische Auslösung eines Potentials der rezeptiven Zellen im Gehirn (insbesondere im Organum vasculosum laminae terminalis). Man weiß außerdem, dass Exsanguination, auch überliefert durch Kriegsanekdoten, ein potenter Durststimulus ist. Angiotensin II und die Aktivierung der Renin-Angiotensin-Aldosteron-Achse ist ein weiterer dipsogener Stimulus. So leiden auch Patienten mit Herzinsuffizienz und dialysepflichtige Patienten häufig unter starkem Durstgefühl, was zu einer Hyponatriämie führen kann. Biochemisch wird die Freisetzung von Vasopressin oder auch antidiuretischem Hormon (ADH) gefördert, welches in bekannter Weise über den V2-Rezeptor in der Niere zum Einbau von Aquaporin-2-Kanälen und somit zur Wasserrückresorption führt.<sup>55</sup>

Dialysemaschinen können über die Filtrationsfunktion der Hämodiafiltration die überschüssige Flüssigkeit entziehen. Es gibt Ansätze, die das Erreichen des Optimalgewichtes nicht ans Ende der Dialysebehandlung platzieren, sondern in der Mitte der dialysefreien Zeit. Das geht notwendigerweise mit einem Flüssigkeitsdefizit am Ende der Dialysebehandlung einher und stellt also ein recht aggressives Flüssigkeitsmanagement dar. Somit können Nebenwirkungen wie eine verlängerte Erholungszeit, Sturzgefahr, Verlust der Restnierenfunktion und Gefäßthrombosen resultieren.<sup>54</sup> Nicht zuletzt dürfte diese Herangehensweise durch verstärktes Durstgefühl und verminderte Umsetzbarkeit bei kardial vorbelasteten Patienten limitiert sein.

#### 5.4.1) Gesundheitliche Auswirkungen einer Hyperhydratation

Wizemann et al. untersuchten 269 Patienten mittels Bioimpedanzmessung vor Hämodialysetherapie und fanden, dass der Flüssigkeitsstatus ein unabhängiger **Prädiktor für Mortalität** in ihrer Patientenpopulation war. Hierbei nutzten sie die „Relative Überwässerung“, berechnet aus dem Absolutwert der Überwässerung dividiert durch das Extrazellulärwasser und setzten als Cut-off-Wert 15 % fest, was vergleichbar mit einer Hyperhydratation von 2,5 L ist.<sup>56</sup>

Onofriescu et al. veröffentlichten 2015 eine Untersuchung von 221 Hämodialysepatienten eines Zentrums, welche mittels Bioimpedanzmessung und Echokardiografie (157 Patienten) evaluiert wurden. Grundlegend definierten sie analog zu den Arbeiten von Wabel et al. und Wizemann et al. eine „Relative Überwässerung“ von 15 % als Cut-off. Aber im Rahmen des „Cox“-Überlebensberechnungsmodell ihrer Kohorte zeigte ein Cut-off-Wert von 17,4 % eine bessere Anpassungsgüte.

Überwässerte Patienten (beide Cut-off-Werte betreffend) hatten auch hier ein **höheres Mortalitätsrisiko für Todesursachen aller Art und kardiovaskuläre Todesfälle**.

Nach Anpassung des „Cox“-Überlebensberechnungsmodells an Alter, Geschlecht, Zeitdauer seit Beginn der Dialysebehandlung, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen, Bluthochdruck und echokardiografische Parameter (linksventrikulärer Masseindex, Dicke des Interventrikularseptums, Dicke der linksposterioren Wand, enddiastolischer und endsystolischer linksventrikulärer Durchmesser, linksventrikuläre Ejektionsfraktion) konnte nur noch der Cut-off-Wert von 17,4 % „Relativer Überwässerung“ das Mortalitätsrisiko beschreiben. Somit schlagen Onofriescu et al.

17,4 % „Relative Überwässerung“ als Cut-off-Wert zur Risikoevaluation bei Dialysepatienten vor.<sup>57</sup>

Wabel et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen Überwässerung und systolischem Blutdruck. In anderen vorangegangenen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen **erhöhtem Blutdruck** und Überwässerung festgestellt werden. Erst die Bioimpedanzmessung lieferte jedoch eine untersucherunabhängige, objektive Einschätzung der Überwässerung. Eine Bioimpedanzanalyse wurde vor Dialyse bei 500 Patienten durchgeführt. Ein systolischer Blutdruckwert > 140 mmHg wurde als zu hoch, < 100 mmHg als zu niedrig und eine absolute Überwässerung von  $\pm 1$  Liter (10. und 90. Perzentile) als normal eingestuft. Neunzehn Prozent hatten einen normalen Blutdruck und einen normalen Flüssigkeitsstatus, etwa ein Drittel der Patienten zeigte annehmbar kontrollierte Werte (RR < 150 mmHg, Überwässerung < 2,5 L). Fünfzehn Prozent der Patienten hatten einen hohen Blutdruck (> 150 mmHg) und eine hohe Überwässerung (> 2,5 L), 13 % der Patienten waren jedoch hypertensiv und nicht überwässert (< 1,1 L) und 10 % der Patienten hatten einen Blutdruck von < 140 mmHg trotz einer Überwässerung von mehr als 2,5 L. Man sieht also, dass sich der "klassische" Zusammenhang von Überwässerung und Bluthochdruck nur bei 15 % der Patienten zeigte. Einschränkend ist zu beachten, dass ein Großteil der Dialysepatienten dauerhaft antihypertensiv therapiert wurde.<sup>58</sup>

In ihrem Übersichtsartikel beschäftigen sich Danziger und Zeidel mit der **osmotischen Homöostase** des Körpers. Dadurch, dass der Hauptanteil des Körperwassers intrazellulär liegt (nämlich zu  $\frac{2}{3}$ ), ergibt sich, dass jede Änderung des intravasalen Volumens, welche ja unweigerlich bei der Hämodialyse erzeugt wird, zu einer viel größeren Veränderung des intrazellulären Volumens führt. Sie drücken das so aus, dass jede Körperwasseränderung um einen Liter zu 660 mL das intrazelluläre Volumen und zu nur 110 mL das intravasale Volumen betrifft. Bei Volumen- und insbesondere Osmolalitätsänderungen sind vor allem die **Gehirnzellen** aufgrund ihrer delikaten Funktion und ihrer räumlich beengten Situation gefährdet. Obwohl das Gehirn und hier vor allem die Astrozyten als regulierende Zellgruppe verschiedene protektive Mechanismen zur Anpassung an Volumen- und Osmolalitätsänderungen haben, so können diese jedoch mit einer gewissen zeitlichen Verzögerung passieren oder sie können bei zu großen Änderungen auch überfordert sein, was mitunter verheerende Folgen für die Gehirnfunktion der Betroffenen haben kann.<sup>55</sup>

Die patientenindividuelle Dialyseanpassung könnte einen wichtigen Regulationsmechanismus darstellen. Viele Untersuchungen zeigen, dass die Erhöhung der Dialysefrequenz und -dauer zu einem besseren Outcome führt. Praktischerweise ist das jedoch schwer zu realisieren. Zum einen sind Dialyseeinrichtungen oft recht eng getaktet. Zum anderen lassen sich die meisten Dialysepatienten schwer davon zu überzeugen, längere Zeit in der Dialyseeinrichtung zu verbringen.<sup>54</sup>

#### 5.4.2) Wie wird das Optimalgewicht bestimmt?

Das klinische Konzept des Optimalgewichtes oder auch des "Dry Weight" entstand in den 1960er Jahren und ist seit dem ein Eckpfeiler der Dialysepraxis.<sup>54</sup> Grundlegend wird das Optimalgewicht definiert als das geringste Gewicht, das ein Patient toleriert ohne (intradialytische) Hypotension. Meist wird es mittels Versuch und Irrtum **klinisch** bestimmt. Vierundzwanzig-Stunden-Blutdruckmessungen können durch einen

Blutdruckanstieg bis 12 Stunden nach Dialysebehandlung einen indirekten Hinweis auf eine Überwässerung geben. Allerdings kann ein erhöhter Blutdruck auch auf eine Aktivierung des Renin-Angiotension-Aldosteron-Systems oder andere blutdruckerhöhende Regulationen hinweisen. Andere apparative Untersuchungen umfassen Messung des V. cava inferior- Durchmessers, Blutvolumenmessung, Bioimpedanzmessung oder auch die Messung von Laborparametern, wobei alle genannten Methoden ihre Limitationen haben und letztlich auf die Erfahrung der Dialyseärztin/ des Dialysearztes gesetzt werden muss.<sup>59</sup> Locatelli et al. schlagen gar vor, das Optimalgewicht als das Post-Dialyse-Gewicht zu definieren, das den Patienten normotensiv lässt ohne Antihypertonika bis zur nächsten Dialysebehandlung trotz interdialytischer Flüssigkeitsretention.<sup>18</sup>

**Blutdruckmessungen** vor und nach Dialyse werden häufig zur Bestimmung des Optimalgewichtes herangezogen. Der Zusammenhang zwischen Überwässerung und Hypertension ist jedoch, wie auch schon im Abschnitt „Gesundheitliche Auswirkungen der Hyperhydratation“ beschrieben, gerade bei chronischen Dialysepatienten, nicht so eindeutig. Zum Beispiel führt allein die vaskuläre Kalzifikation häufig zu nicht verwertbaren Messungen im Hinblick auf den Hydratationsstatus.<sup>18</sup>

Stenberg et al. evaluierten die Methoden der Bestimmung des Optimalgewichtes (OG) in 48 Dialyseeinrichtungen in Schweden und Dänemark. Schriftliche Unterweisungen gab in 54 %, ein Gerät zur Bioimpedanzmessung in 52 % der Zentren. Die Mehrheit nutzte Thoraxröntgen und Blutvolumenmessung, 17 % nutzten V. cava inf.-Ultraschall und 15 % nutzten NT-proBNP-Bestimmung. Ein Zentrum nutzte den Herz-Thorax-Quotient (im Thoraxröntgen) und eines den zentralen Venendruck. In 60 % der Zentren waren Dialysefachpflegerinnen und -pfleger dazu berechtigt, das OG anzupassen. Interessanterweise fand sich eine positive Korrelation zwischen diesem Umstand und der Häufigkeit der Anpassung des OG und ein um 8 mmHg niedrigerer systolischer Blutdruck. Nur ein Zentrum korrigierte das OG um 0,5 bis 1 L nach oben bei anurischen und 1 bis 1,5 L bei urischen Patienten zum Erhalt der Restnierenfunktion. Bioimpedanzmessungen wurden meist nicht routinemäßig genutzt. Einige Zentren gaben an, dass der Gebrauch und die Aussagekraft dieser Geräte unklar seien. Stenberg et al. plädieren als Fazit der Studie für die Etablierung von Leitlinien.<sup>60</sup>

Siriopol et al. untersuchten 96 Patienten einer Dialyseeinheit per **Lungenultraschall** und Bestimmung sog. **"Ultrasound Lung Comets" (ULC)**, Bioimpedanzmessung und Echokardiografie. Die ULC werden an 28 verschiedenen Interkostalraumpositionen aufgezeichnet und entsprechen echoreichen, keilförmigen Signalen, die senkrecht in die Lunge zeigen. Je nach Ausprägung werden sie von Null bis Zehn bewertet und zu einer Summe addiert, was den „ULC-Score“ ergibt. Sie sollen eine semi-quantitative Messung des extrazellulären Lungenwassers darstellen, was auf eine generelle Hyperhydratation und/oder eine kardiale Dysfunktion hinweisen kann. Die vor der Dialyse aufgezeichneten ULC-Scores korrelierten in ihrer Kohorte signifikant mit allen Bioimpedanzparametern. In einer multivariaten Cox-Modell-Berechnung waren der ULC-Score vor Dialyse und der echokardiografische linksventrikuläre Masseindex signifikant assoziiert mit dem Überleben, wobei die Bioimpedanzdaten in dieser Berechnung keinen diskriminierenden Effekt auf das Überleben hatten.<sup>61</sup>

## 5.5) EKG vor Dialyse

Das EKG gilt allgemein hin als gute erste Untersuchung in der kardiovaskulären Diagnostik, ist einfach anzuwenden, weit verfügbar und vielschichtig auswertbar. Stewart et al. untersuchten 53 Nierentransplantatträger, 55 Hämodialysepatienten und 188 Patienten mit verschiedenen Stufen der CKD. Sie zeigten, dass **linksventrikuläre Hypertrophie** früh bei Niereninsuffizienz auftritt und dann meist exzentrisch ist und dass die linksventrikuläre Hypertrophie mit Progression der Niereninsuffizienz zunimmt und dann bei Patienten unter Dialysetherapie meist konzentrisch ist. Zudem zeigten sie, dass eine Zunahme des **QTc-Intervalls** im EKG mit schlechterer Nierenfunktion assoziiert ist, am ausgeprägtesten bei Dialysepatienten. Eine Verlängerung des QT-Intervalls ist mitunter ein elektrokardiografisches Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie. In ihren Berechnungen war das QT-Intervall mit linksventrikulärer Masse, systolischer und diastolischer Funktion und ventrikulärer Dilatation assoziiert.<sup>62</sup> Nie et al. fanden bei 65 % ihrer 141 HD-Patienten eine verlängerte QTc-Zeit (> 440 ms für Männer und > 460 ms für Frauen), zudem sahen sie einen signifikanten Anstieg der QTc-Zeit kurz vor Ende der Dialyse im Vergleich zum EKG vor Dialyse. Patienten mit einer verlängerten QTc-Zeit hatten im Vergleich höhere BNP-Konzentrationen und größere linksatriale Durchmesser.<sup>63</sup>

Dhingra et al. untersuchten 2005 den Zusammenhang zwischen elektrokardiografischer **QRS-Dauer** und echokardiografischen linksventrikulären Parametern. Sie wählten hierfür 4.534 Probanden der „Framingham Heart Study“. Ausgeschlossen wurden Probanden mit bekannter Herzinsuffizienz, Herzinfarktanamnese, Digoxin- oder Quinidin-Medikation und Herzschrittmacherträger. Es ergab sich ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen längerer QRS-Dauer und linksventrikulärer Masse, enddiastolischer Dimension und Dicke der septalen und posterioren Wand. Zudem zeigte sich ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen längerer QRS-Dauer und dem "Fractional Shortening" (Marker der linksventrikulären systolischen Funktion). Weiterhin ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines Linksschenkelblock und höherer linksventrikulärer Masse und niedrigerem "Fractional Shortening". Die Autoren weisen jedoch auch darauf hin, dass die QRS-Dauer ein **grober Marker der inter- und intraventrikulären Synchronität** ist und natürlich aufgrund der vorliegenden Querschnittsuntersuchung keine Aussage darüber gemacht werden kann, welche Faktoren Ursache und welche Wirkung sind.<sup>64</sup>

Kim et al. untersuchten 317 Patienten, die eine Hämodialysetherapie beginnen mussten per EKG und Echokardiografie. Sie fokussierten sich dabei auf die Detektion einer linksventrikulären Hypertrophie (LVH) per **Sokolow-Lyon-Index** (R in V5/6 plus S in V1, Cut-off  $\geq 35$  mm) und **Cornell-Voltage-Index** (R in aVL plus S in V3, Cut-off von  $\geq 28$  mm für Männer und  $\geq 20$  mm für Frauen). Weiterhin multiplizierten sie die beiden Grundindices mit der QRS-Dauer und erhielten das Sokolow-Lyon-Produkt (Cut-off  $\geq 3674$  mm ms für Männer und  $\geq 3224$  mm ms für Frauen) und das Cornell-Voltage-Produkt (Cut-off  $\geq 2440$  mm ms, 6 mm addiert im Grundwert bei Frauen). Sie fanden, dass beide Produktbildungen besser mit dem echokardiografischen **linksventrikulären Masseindex** korrelierten als die Grundindices. Weiterhin fanden sie für das Cornell-Voltage-Produkt den höchsten positiven prädikativen Wert für eine LVH hatte. Die kardiovaskulären 5-Jahres-Überlebensraten waren signifikant erniedrigt

anhand jedes LVH-EKG-Kriteriums. In einer multivariaten Analyse waren jedoch nur die echokardiografische LVH und die beiden Index-Produkte signifikant assoziiert mit kardiovaskulärer Mortalität, nicht jedoch die beiden Grundindices.<sup>65</sup>

Tsagalidis et al. examinierten 574 Hämodialysepatienten (206 Frauen) aus sechs verschiedenen Zentren in Griechenland mittels konsekutiver EKG-Aufzeichnungen (min. 6 in 6 Monaten) und Echokardiografie (am dialysefreien Tag). Die Prävalenz an **Vorhofflimmern** betrug 23,2% mit folgender Altersabhängigkeit: 9,3% bei Patienten unter 50 Jahren und 36,4% bei Patienten  $\geq 80$  Jahre. Eine logistische Regressionsanalyse zeigte, dass Alter, Rauchen, Durchmesser des linken Vorhofs, Durchmesser der Aortenwurzel, Betablocker- und Alfacalcidol-Einnahme, Herzinsuffizienz und das Vorhandensein von Klappenkalzifikationen im Herzecho unabhängig mit Vorhofflimmern assoziiert waren. Die Autoren führen an, dass die Prävalenz von Vorhofflimmern bei Hämodialysepatienten in jeder Altersgruppe höher ist als in der Normalpopulation.

Zusätzlich zeigten sich in den EKG-Aufzeichnungen Zeichen eines abgelaufenen Myokardinfarktes (24,1%), AV-Blöcke (7,9%), Ischämien (16,4%), Rechtsschenkelblöcke (16,4%), Linksschenkelblöcke (4,5%) und Zeichen der Herzhypertrophie (11,5%). Insgesamt hatten 2,6% einen permanenten Herzschrittmacher.<sup>66</sup>

Tiwari et al. nutzten die Daten der norwegischen „Tromsø“-Studie, welche eine Studienpopulation von 2.406 Personen umfasste. Die untersuchten Jahre waren 1994-2010. Vorhofflimmern wurde bei 462 Personen festgestellt, deren mittleres Alter betrug 62,6 Jahre. Die Inzidenzrate betrug 12,6 pro 1000 Personenjahre. In einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse des Risikos der VHF-Entwicklung ergab eine moderate **Vergrößerung des linken Vorhofs** eine Risikoerhöhung um 60%, ein stark vergrößerter linker Vorhof zeigte ein "Hazard-Ratio" von 4,2 (95%-Konfidenzintervall: 2,7-6,5) bei beiden Geschlechtern. Sie schlussfolgern daraus, dass die Vergrößerung des linken Vorhofs als Maß der **diastolischen Dysfunktion** ein wichtiger Prädiktor für die Entwicklung von Vorhofflimmern ist.<sup>67</sup>

## 5.6) Nephrologische Evaluation

### 5.6.1) Bedeutung der Urie bzw. Anurie für den Dialysepatienten

Brener et al. untersuchten 118 Patienten, die mit Hämodialyse begannen. Sie definierten das Fehlen einer Restnierenfunktion entweder als eine Urinmenge von  $< 200$  mL (in 24 Stunden) oder eine durchschnittliche Rest-Harnstoffclearance von  $< 1$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>, was für 67 der 118 Patienten zutraf. Diese Patienten waren älter, hatten geringere Serum-Albuminkonzentrationen und waren 18,6 Tage länger im Krankenhaus pro Jahr als die Patienten mit einer Restnierenfunktion. Außerdem war ihre **mittlere Überlebenszeit signifikant geringer**.<sup>68</sup>

Kim et al. evaluierten 893 HD-Patienten mit einer Urinausscheidung von  $\geq 100$  mL (in 24 Stunden) und 913 Patienten mit  $< 100$  mL Urinausscheidung. Diese beiden Gruppen wurden dann jeweils entweder mit "High-Flux"- oder "Low-Flux"-Dialysemembranen behandelt. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 31 Monaten zeigte sich hinsichtlich der Mortalität bei Patienten mit Restausscheidung kein signifikanter Unterschied zwischen High- und Low-Flux-Dialyse. Bei den **anurischen**



**Patienten** war jedoch die Verwendung der **High-Flux-Membranen** mit einer geringeren Mortalität assoziiert. Die Autoren beschreiben, dass High-Flux-Dialyse vor allem mittlere Moleküle wie Beta-2-Mikroglobulin besser entfernt. Man weiß auch, dass bei erhaltener Restnierenfunktion die Clearance von Beta-2-Mikroglobulin besser ist. Somit müsste sich der Unterschied also vor allem in der Gegenüberstellung der Restnierenfunktion zeigen, was die Autoren, zumindest in ihrer Kohorte, auch so nachweisen konnten.<sup>69</sup>

Auch van der Wal et al. fanden, dass der Verlust der Restnierenfunktion bei HD-Patienten die **Mortalität** erhöht als sie die Daten von 1.800 Dialysepatienten aus 38 Dialyseeinrichtungen in den Niederlanden untersuchten.<sup>70</sup>

### 5.6.2) Zeitabhängige Auswirkungen bzw. Probleme in der Dialysebehandlung

Sumida et al. untersuchten eine große Zahl an Dialysepatienten aus einem japanischen Dialyse-Register. Von den 216.246 Patienten, welche im Jahr 2009 länger als ein Jahr dauerhafte Hämodialysetherapie hatten, was im Übrigen 99 % der Dialyseeinrichtungen Japans entspricht, starben 18.614 im Beobachtungsjahr (8,6%). **Kardiovaskuläre Todesursachen** waren an erster Stelle (39%), danach kamen **infektionsassoziierte Todesursachen** (18,8%). Nach Anpassung für Alter, Geschlecht und Vorhandensein von Diabetes mellitus war die **Gesamtdialysedauer** signifikant mit einem ansteigenden **Todesrisiko aller Ursachen** assoziiert. Das Risiko infektionsassoziiert zu versterben zeigte den gleichen Trend, wobei das Risiko zu versterben in jeder einzelnen Kategorie (statifiziert nach Gesamtdialysedauer) höher war als das des Todesrisikos aller Ursachen. Die Analyse der kardiovaskulären Mortalität zeigte einen moderaten, ansteigenden Trend, wobei nach einer Dialysedauer von 10-15 Jahren das Risiko eher konstant war. Interessant ist der Anteil von infektionsassoziierten Todesursachen, welcher besonders betont war bei sehr langer Gesamtdialysedauer (z.B. mehr als 30 Jahre).<sup>71</sup>

### 5.6.3) „New York Heart Association“(NYHA) -Klassifikation

In ihrem Übersichtsartikel aus dem Jahre 2014 schlagen Chawla et al. ein neues System zur Evaluation der Herzinsuffizienz bei Patienten mit ESRD vor. Sie betonen die Wichtigkeit einer akkuraten Einordnung der Herzinsuffizienz bei Patienten mit ESRD. Sie halten fest, dass bei CKD und insbesondere ESRD folgende Mechanismen entscheidend sind bei der Entwicklung einer Kardiomyopathie: Volumenüberladung, Druckbelastung und nichthämodynamische Faktoren (z.B. Aktivierung des Renin-Angiotension-Aldosteron-Systems, oxidativer Stress, Inflammation und Stimulation profibrinogener Faktoren).

Die Klassifikation der **"New York Heart Association" (NYHA)** gilt heutzutage als weithin akzeptiertes, klinisches Instrument zur Einschätzung der Herzinsuffizienz mit folgender Abstufung: **Klasse I** (mild: keine Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit), **Klasse II** (mild: leichte Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit, normale körperliche Tätigkeiten resultieren in Fatigue, Palpitationen oder Dyspnoe), **Klasse III** (moderat: deutliche Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit, weniger als normale körperliche Tätigkeiten resultieren in Fatigue, Palpitationen oder Dyspnoe) und **Klasse IV** (schwer: ausgeprägte Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit, symptomatische Herzinsuffizienz schon in Ruhe). Die Autoren führen an, dass unter Patienten mit Nierenersatztherapie bis auf wenige Ausnahmen fast alle mit

Herzinsuffizienzzeichen reagieren, wenn kein Flüssigkeitsentzug durchgeführt wird. Das heißt, sie müssten bei jeder Verzögerung der Dialyse mit NYHA III oder sogar IV eingeschätzt werden. Die Autoren bemerken außerdem, dass es ganz "weltliche" Probleme gibt bei Dialysepatienten, da diese ihren Kardiologen eher an einem dialysefreien Tag besuchen, wenn sie ggf. schon eine Überwässerung zeigen. So könnte der Kardiologe davon ausgehen, dass die Dialyse nicht effektiv genug durchgeführt wird, wobei möglicherweise der maximal toleriert Flüssigkeitsentzug bereits erreicht wurde und doch eine strukturelle Herzinsuffizienz hinzukommt. Diese Problematik gab im Grunde ja auch den Anreiz für die vorliegende Studie.

Sie wollten also ein Klassifikationssystem entwickeln, welches der Periodizität des Flüssigkeitsentzuges bei Dialysepatienten Rechnung trägt. Sie schlagen vor, dass man drei verschiedene Elemente einbezieht:

**(1) standardisierte Echokardiografie** zur Feststellung einer strukturellen und/oder funktionellen Herzerkrankung,

**(2) Dyspnoe unter Ausschluss primärer pulmonaler Erkrankungen** (auch einer isolierten pulmonalen Hypertension) und

**(3) Ansprechen der Stauungssymptome auf die Nierenersatztherapie/ Ultrafiltration.**

Sie definieren dabei **echokardiografische Kriterien** der Herzerkrankung anhand der Leitlinien der "American Association of Echocardiography" (entsprechen denen der "European Society of Echocardiography") für **milde bis moderate Erkrankung** als Cut-off-Werte. Das Vorliegen einer strukturellen und/oder funktionellen Herzerkrankung sehen sie ab dem Zutreffen eines der acht Kriterien:

(1) **Linksventrikuläre (LV) Hypertrophie** (LV-Masse-Index  $> 110 \text{ g/m}^2$  für Frauen und  $> 130 \text{ g/m}^2$  für Männer oder  $> 47 \text{ g/m}^{2,7}$  bzw.  $> 50 \text{ g/m}^{2,7}$  bei Flächeninhalt-Längen-Methode, normalisiert nach Größe),

(2) **Erhöhter LV-Volumen-Index** ( $> 86 \text{ mL/m}^2$  diastolisch oder  $> 37 \text{ mL/m}^2$  systolisch),

(3) **Linksatriale Vergrößerung** (linksatrialer Volumen-Index  $\geq 34 \text{ mL/m}^2$ ),

(4) **Diastolische Dysfunktion** („American Society of Echocardiography“ (ASE)-Grad  $\geq 2$ ),

(5) **Moderate bis schwergradige Mitral- oder Aortenklappenerkrankung** (Stenose oder Insuffizienz), (6) **Rechtsventrikuläre Dysfunktion** nach akzeptierten Kriterien (z.B. „Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion“ (TAPSE)  $< 17 \text{ mm}$ ),

(7) **LV-Ejektionsfraktion**  $\leq 45\%$  und

(8) **Regionale Wandbewegungsstörungen des LV** ( $> 10\%$  des Myokards).

Die Autoren betonen, dass eine präzise Definition der Echokardiografiekriterien entscheidend ist, da insbesondere die Unterscheidung einer **Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion** von einer **alleinigen Volumenüberlastung** wichtig ist, da sich beide Entitäten klinisch und echokardiografisch als "diastolische Dysfunktion" präsentieren können. Außerdem ist diese Entscheidung wichtig aufgrund der hohen Prävalenz an linksventrikulärer Hypertrophie bei Dialysepatienten. Bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion könnte Volumenentzug durch die Dialyse eine zu hohe Reduktion der Fülldrücke und somit Füllungsvolumina nach sich ziehen. Auch betonen die Autoren, dass insbesondere das **dynamische Assessment von Dialysepatienten**

vor und nach einer Dialysetherapieeinheit wichtig ist, welches primär als **Luftnotanamnese** durchgeführt werden soll.

Summa summarum kommen Chawla et al. zu folgender Herzinsuffizienz-Evaluation bei Patienten mit ESRD <sup>3</sup>:

- Klasse 1:** Patienten mit echokardiografischen Zeichen einer Herzerkrankung, die asymptomatisch sind
- Klasse 2R:** Luftnot bei Belastung, welche durch Nierenersatztherapie/Ultrafiltration zu einem NYHA-Stadium I verringert wird
- Klasse 2NR:** Luftnot bei Belastung, welche NICHT durch Nierenersatztherapie/Ultrafiltration zu einem NYHA-Stadium I verringert werden kann
- Klasse 3R\*:** Luftnot bei „Activities of Daily Life“ (ADL), welche durch Nierenersatztherapie/Ultrafiltration zu einem NYHA-Stadium II verringert werden kann
- Klasse 3NR:** Luftnot bei „Activities of daily life“ (ADL), welche NICHT durch Nierenersatztherapie/Ultrafiltration zu einem NYHA-Stadium II verringert werden kann
- Klasse 4R\*±:** Luftnot in Ruhe, welche durch Nierenersatztherapie/Ultrafiltration zu einem NYHA-Stadium III verringert werden kann
- Klasse 4NR:** Luftnot in Ruhe, welche NICHT durch Nierenersatztherapie/Ultrafiltration zu einem NYHA-Stadium III verringert werden kann

\* Wenn die Luftnot bis NYHA-I verbessert werden kann, wird „Klasse 2R“ vergeben. ± Wenn die Luftnot bis NYHA-II verbessert werden kann, wird „Klasse 3R“ vergeben.

Diese neue Klassifikationsmethode, so merken es auch die Autoren an, muss natürlich erst in kommenden Studien zeigen, dass sie einen Zusatznutzen und eine mögliche neue Risikostratifizierung im Vergleich zu bis jetzt genutzten Instrumenten bietet.

## 5.7) Bioimpedanzanalyse

### 5.7.1) Funktionsweise der Bioimpedanzanalyse

Viele Patienten, die per Bioimpedanzanalyse überwässert sind, zeigen nicht die klassischen klinischen Zeichen wie eindrückbare, periphere Ödeme, pulmonale Rasselgeräusche, Anstieg der Jugularvenenpulswelle oder zusätzliche Herztöne. Hier kann die Bioimpedanzanalyse also zusätzliche Informationen liefern. <sup>72</sup> Dou et al. kommen in ihrem Übersichtsartikel zu dem Schluss, dass die Bioimpedanzspektroskopie derzeit die **praktikabelste Methode zur Bestimmung des extrazellulären Wassers** ist, wobei Tracer-Verdünnungsuntersuchungen den Goldstandard darstellen. Das Extrazellulärwasser umfasst das interstitielle, intravasale und auch transzelluläre Wasser wie Liquor cerebrospinalis und Gelenkflüssigkeit. Die häufigste Form der Überwässerung bei Hämodialysepatienten ist die **isotone Hyperhydratation**, welche zu einem Ansteigen des Extrazellulärvolumens führt ohne Veränderung der Natriumkonzentration. Das Risiko der Überwässerung ist bekannt,

aber auch ein Volumenmangel an führt zu Symptomen wie niedrigem Blutdruck, Muskelkrämpfen und Fatigue.<sup>73</sup>

Die **Multifrequenz-Bioimpedanz-Spektroskopie** nutzt Wechselströme in Frequenzen von 5 bis 1000 kHz am menschlichen Körper. Die Theorie ist, dass Wechselstrom mit einer Frequenz von Null nur im Extrazellulärraum fließt und Wechselstrom mit einer unendlich hohen Frequenz im Extra- und Intrazellulärraum. Da solche Frequenzen technisch nicht umsetzbar sind, wird das oben genannte Frequenzspektrum genutzt und per mathematischer Berechnung („Cole-Cole-Modell“ und „Hanai-Prinzip“) wird per Widerstand und Reaktanz ein Wert extrapoliert. Die so gewonnene **Schätzung des Extrazellulärwassers** hat eine gute Korrelation mit den Tracer-Untersuchungen mit einer Abweichung von  $1,01 \pm 1,63$  Litern (bei Ganzkörper-Spektroskopie). Zur Bestimmung der Überwässerung oder „Overhydration“ werden dann der Body-Mass-Index  $\left(\frac{\text{Gewicht in kg}}{(\text{Größe in m})^2}\right)$  und weitere Berechnungen herangezogen. Letztlich ist das ganze eine mathematische Näherung, bei der der menschliche Körper als Zylinder mit uniformer Leitfähigkeit dargestellt wird.<sup>73</sup>

Davies und Davenport formulieren die Funktionsweise noch anschaulicher. In einem Stromkreis mit Gleichstrom wird der Stromfluss bei gegebener Spannung durch den elektrischen Widerstand bestimmt, was durch das Ohm'sches Gesetz beschrieben wird. Bei **Wechselstrom** jedoch (wie bei der Bioimpedanzanalyse) ergibt sich jedoch ein zweiter, quantifizierbarer Faktor, der den Stromfluss hemmt, genannt Phase, meist jedoch ausgedrückt als **Reaktanz**. Diese kann nun ebenfalls gemessen werden und hilft im Rahmen der Bioimpedanz, Flüssigkeiten zu unterscheiden. Wenn nun ein Wechselstrom an Säugetiergewebe angelegt wird, zeigt sich der Widerstand umgekehrt proportional zum **Gesamtwassergehalt** (intra- und extrazellulär) und die Reaktanz (ein Maß der elektrischen Kapazität) zeigt sich proportional zur **Zellmasse** im gemessenen Körper. Mithilfe unterschiedlicher Anwendungen dieser Grundannahme und mathematischen Ableitungen werden letztlich die Kompartimente gemessen.<sup>72</sup> Van de Kerkhof et al. fanden schon 2003, dass die Multifrequenz-Bioimpedanzanalyse mit der Tracer-Verdünnungsmethode besser korreliert als die Ein-Frequenz-Bioimpedanzanalyse im Hinblick auf die Bestimmung des intrazellulären Wassers.<sup>74</sup>

Das BCM™-Gerät von Fresenius™, welches auch wir in unserer Studie nutzten, ist das vielleicht am besten validierte Multifrequenz-Bioimpedanzgerät in Bezug auf "Übersetzung" der Rohdaten in handhabbare Literangaben der Überwässerung („Overhydration“) etc.. Es erreicht eine gute Übereinstimmung mit dem Goldstandard der Isotopen-Verdünnungsmethode bei der Bestimmung vom Extrazellulär- und Gesamtkörperwasser. Dennoch wird das 95%-Konfidenzintervall für das Extrazellulärwasser mit  $\pm 2,8$  Liter angegeben. Dieses Intervall ist bei Dialysepatienten womöglich noch größer. So wird deutlich, dass bei aller Eleganz der zugrundeliegenden Elektrophysiologie die Ausgabe von Absolutwerten eine verminderte Genauigkeit hat.<sup>72</sup>

**Harnstoff** wird meist als imperfektes Markermolekül für die **Dialyseeffektivität** genutzt. Harnstoff ist ein kleines Molekül, welches nicht proteingebunden ist und frei durch Gewebe und Zellmembranen diffundiert. Sein Verteilungsvolumen ist gleichzusetzen mit dem **Gesamtwassergehalt** des Körpers, welches mithilfe der Bioimpedanzmessung abgeschätzt werden kann.<sup>19</sup> Der Gesamtwassergehalt des

Körpers ist notwendig für die Grundformel der Dialyseeffektivität  $Kt/V$ , hierbei ist „K“ die Harnstoffclearance, „t“ die Behandlungszeit und „V“ das Gesamtkörperwasser. <sup>18</sup>

Bei der Bioimpedanzmessung von PD-Patienten ist nicht nur der Einfluss des Vorhandenseins der PD-Flüssigkeit zu bedenken, sondern auch die häufig vorliegende Hypalbuminämie bei peritonealem Albuminverlust mit Zunahme des extravaskulären Gewebewassers. <sup>72</sup>

### 5.7.2) Messung vor versus nach der Dialysetherapie und Einfluss der Peritonealflüssigkeit

Die Frage stellt sich nun, gerade bei HD-Patienten, wann die Untersuchung durchgeführt werden sollte. Devolder et al. untersuchten 44 HD- und 34-PD-Patienten mittels Multifrequenz-Bioimpedanzgerät. Die Messung der PD-Patienten erfolgte wie in unserer Studie mit **gefüllter Peritonealhöhle** und die Messung der HD-Patienten erfolgte vor und 20 Min. nach der Dialysebehandlung. Die Überwässerung war signifikant höher (und vergleichbar untereinander) bei den HD-Patienten vor Dialyse und den PD-Patienten im Vergleich zu den HD-Patienten nach Dialyse, welche beinahe normovoläm waren. Oft wird jedoch auch eine postdialytische Hypovolämie bei HD-Patienten in Kauf genommen. Hier weisen die Autoren darauf hin, dass dies unter anderem eine verminderte Koronarperfusion verursachen kann. <sup>75</sup> Während bei Devolder et al. also die Hypervolämie der HD-Patienten vor Dialyse und die der PD-Patienten vergleichbar hoch war, zeigten sich bei Jenab et al. in einem Vergleich von 81 PD- und 89 HD-Patienten eines Zentrums die HD-Patienten per Bioimpedanzanalyse überwässert. Allerdings wurden hier die PD-Patienten mit **leerer Peritonealhöhle** und die HD-Patienten am mittwöchentlichen Nicht-Dialysetag gemessen. <sup>76</sup> Kang et al. untersuchten den **Einfluss des Vorhandenseins der PD-Flüssigkeit**. Bei der Messung von 41 PD-Patienten sahen sie, dass bei Vorhandensein von 2 Litern PD-Flüssigkeit das intrazelluläre Wasser (durchschnittlich + 0,63 L), das extrazelluläre Wasser (durchschnittlich + 0,57 L) und das totale Körperwasser höher waren. Zudem ergab sich eine Unterschätzung des Körperfettes. Die Autoren empfehlen die Messung ohne PD-Flüssigkeit. <sup>77</sup> Dahingegen verweisen van Biesen et al. auf biophysische Überlegungen und eine weitere Untersuchung hin, wonach das Vorhandensein der PD-Flüssigkeit keinen Unterschied macht. <sup>78</sup> In Bezug auf HD-Patienten bemerken Chazot et al., dass die Messung nach der Dialyse den Vorteil hat, dass eine **chronische Überwässerung** besser angezeigt wird, wobei die Messung vor der Dialysebehandlung die **interdialytische Flüssigkeitszunahme** und die chronische Überwässerung zusammen misst. <sup>54</sup>

Es wird deutlich, dass die Interpretation der Bioimpedanzanalyse komplex ist. Hinweise mehrten sich, dass bei PD-Patienten das Vorhandensein der PD-Flüssigkeit einen Einfluss haben könnte.

Essig et al. untersuchten 104 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz per Bioimpedanzmessung, Herz- und Gefäßultraschall. Eine sinkende GFR war assoziiert mit linksventrikulärem Remodeling oder linksventrikulärer Hypertrophie, diastolischer Dysfunktion, A. carotis communis-Remodeling und erhöhter Steifigkeit der Aorta. Das **Remodeling des Herzens und der Gefäße** wiederum war signifikant assoziiert mit einer Erhöhung des **Extrazellulärwassers**, welche schon bei CKD Stufe 2 nach KDOQI gefunden werden konnte. Das per Bioimpedanz gemessene

Extrazellulärwasser war ein unabhängiger Prädiktor für die linksventrikuläre Hypertrophie, die Vergrößerung des linken Vorhofes und den Durchmesser der A. carotis communis und die Intima-Media-Dicke.<sup>79</sup>

Zusätzlich zur Hyperhydratation liefert die Bioimpedanzanalyse noch weitere Parameter. So bildeten van Biesen et al. 491 "Matched-Pairs" von HD- und PD-Patienten nach Land, Alter, Geschlecht und Gesamtdialysedauer. Per Bioimpedanzanalyse wurde festgestellt, dass BMI und "Fat Tissue Index" ( $FTI = \frac{\text{Körperfettmasse in kg}}{(\text{Größe in m})^2}$ ) nicht unterschiedlich waren zwischen HD- und PD-

Patienten. Der FTI war jedoch höher bei Dialysepatienten insgesamt im Vergleich zur Normalbevölkerung. Der "Lean Tissue Index" ( $LTI = \frac{\text{Fettfreie Körperzellmasse}}{(\text{Größe in m})^2}$ ) war

hingegen höher bei PD-Patienten im Vergleich zu HD-Patienten. In Bezug auf Überwässerung zeigte sich kein Unterschied zwischen PD und HD vor der Dialysebehandlung. Dabei machten sie keinen Unterschied zwischen Vorhandensein und Nicht-Vorhandensein von PD-Flüssigkeit, da sie, wie bereits weiter oben ausgeführt, der Überzeugung sind, dass dies keinen Einfluss hat. Verglich man jedoch eine über die Zeit gemittelte Überwässerung der HD-Patienten (Mittelwerte der Überwässerung vor und nach HD), so waren die PD-Patienten überwässerter.<sup>80</sup> Intrazelluläres Wasser, „Lean Tissue Index“ und Körperzellmasse stehen sicherlich in engem Verhältnis und weisen unter anderem auf Muskelgewebe hin. Dies wird auch dadurch deutlich, dass das intrazelluläre Wasser signifikant mit der **Faustschlusskraft** korreliert ist.<sup>74</sup> Interessanterweise ist die Handkraft wiederum invers assoziiert mit Mortalität jeder Ursache, kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt und Schlaganfall, wobei hierbei nicht explizit niereninsuffiziente Patienten untersucht wurden.<sup>81</sup> Bei der Interpretation der Bioimpedanzanalyse bei HD-Patienten ist zu beachten, dass der Verlust an Muskelmasse und die Zunahme an Fettgewebe das Verhältnis von Extrazellulärwasser zum Gesamtkörperwasser fälschlicherweise anheben kann. In diesem Fall ist eine Senkung des Idealgewichtes nicht sinnvoll, da eben keine Vermehrung der Hyperhydratation, sondern ein Verlust der Muskelmasse ursächlich ist.<sup>72</sup> Man weiß zum Beispiel, dass die bei CKD-Patienten häufige metabolische Azidose zur **Abnahme der Muskelmasse** führt und die Ausscheidung von Stickstoff in Ammoniumion-Form fördert. Dies kann zu einer negativen Stickstoffbilanz führen. Die Korrektur der **metabolischen Azidose** wiederum führt zu besserer Stickstoffbilanz, besserem Serumalbumin, besserer Skelettmuskelgröße und Skelettmuskelfraft.<sup>6</sup>

## 5.8) Echokardiografie

Verma et al. untersuchten 603 Patienten nach akutem Herzinfarkt mit linksventrikulärer Dysfunktion, Herzinsuffizienz oder beidem. Die ursprüngliche Studie untersuchte die These, ob Valsartan allein oder in Kombination mit Captopril der alleinigen Therapie mit Captopril gleichwertig oder sogar überlegen ist. In der Studienpopulation wurden Patienten mit einem Ausgangswert von über 221 µmol/L Creatinin im Serum (2,5 mg/dL) ausgeschlossen. Die per MDRD-Formel geschätzten GFR-Werte der übrigen Patienten zeigten eine Normalverteilung. Knapp 30 % hatten eine CKD (GFR < 60 mL/min und 1,73 m<sup>2</sup>). Je kleiner die errechnete GFR war, desto kleiner war das enddiastolische Volumen, desto höher der linksatriale Volumenindex, desto höher der linksventrikuläre Masseindex und desto höher war die **linksventrikuläre Hypertrophie**. Da die systolische Funktion in dieser Studie nicht verschieden war

zwischen Probanden mit normaler Nierenfunktion und CKD, schließen die Autoren darauf, dass eine **diastolische Dysfunktion** ein wichtiger Parameter bei Patienten mit CKD nach akutem Herzinfarkt für Herzinsuffizienz und erhöhte kardiovaskuläre Mortalität sein müsste, auch im Angesicht der erhöhten linksatrialen Volumina und linksventrikulären Masse bei Patienten mit CKD.<sup>82</sup> Man sieht also, dass eine chronische Niereninsuffizienz höchstwahrscheinlich spezielle Veränderungen am Herzen hervorruft. Insbesondere die diastolische Dysfunktion scheint ein ausschlaggebender Punkt zu sein.

### 5.8.1) Spezielle Parameter

Das menschliche Herz als eine Druck- und Saugpumpe ist genauso angewiesen auf eine leistungsfähige "Druckkraft" (Systole) wie auch auf eine möglichst effiziente "Saugkraft" (Diastole). Erhöhte Füllungsdrücke sind die Hauptfolgen einer diastolischen Dysfunktion. Die (patho)-physiologischen Zusammenhänge und die Bestimmung der diastolischen Dysfunktion per Echokardiografie sind sehr umfassend dargestellt im Positionspapier „Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Dysfunction by Echocardiography“ von Nagueh et al.. Sowohl die diastolische isovolumetrische Relaxation nach Schluss der Aortenklappe und vor Öffnung der Mitralklappe als auch die anschließende diastolische Füllungsphase sind entscheidend für die Herzleistung. **Linksventrikuläre Hypertrophie** und hier vor allem die **konzentrische Form** ist der Hauptgrund für diastolische Funktionsstörungen, Hauptursache hierfür wiederum ist die hypertensive Herzerkrankung. Im hypertrophierten Herz ist die linksventrikuläre Relaxation verlangsamt, was die diastolische Füllung des Herzens hin zur atrial unterstützten Füllung verlagert und zu den bereits erwähnten erhöhten Füllungsdrücken führt. Bei steigender diastolischer Dysfunktion verringert sich die linksatriale Kontraktilität und der Beitrag der linksatrialen Systole zur linksventrikulären Füllung nimmt ab. Bei symptomatischer diastolischer Dysfunktion ist regelhaft ein erhöhter Pulmonalarteriendruck vorhanden. Die Linksventrikuläre Füllung wird mittels mitralen **Einflussgeschwindigkeiten** gemessen im apikalen Vierkammerblick der Echokardiografie. Die **maximalen E- ("early diastolic") und A- ("late diastolic") Wellen-Geschwindigkeiten** werden hierbei bestimmt, der Mittelwert dreier Herzzyklen wird gebildet. Die E-Welle hängt hierbei besonders von der Vorlast und der linksventrikulären Relaxation ab, die A-Welle besonders von der linksventrikulären Compliance und der kontraktiven Funktion des linken Vorhofs. Die **E-Wellen-Dezelerationszeit** wird bestimmt von der linksventrikulären Relaxation und den linksventrikulären Füllungsdrücken nach Öffnung der Mitralklappe und auch der linksventrikulären Compliance. Sinustachykardie und AV-Block ersten Grades können zu einer Fusion der E- und A-Welle führen. Bei **Vorhofflattern oder -flimmern** ist keine E-Welle, kein E/A-Verhältnis und keine Dezelerationszeit abgrenzbar.

Weiterhin kann gepulster Gewebedoppler (DTI= „Doppler Tissue Imaging“) verwendet werden, um im apikalen Fenster **mitrale Annulusgeschwindigkeiten** zu bestimmen. Hierbei wird an den lateralen und septalen Insertionsstellen der Mitralsegel die longitudinale Exkursion des Mitralannulus gemessen in Sys- und Diastole, man bildet den Mittelwert von drei oder mehr Herzzyklen. Die **frühe diastolische Geschwindigkeit** wird hierbei als "Ea", "Em", "E'" oder auch "e'" bezeichnet, zwischen dem lateralen und septalen Wert wird oft der Mittelwert gebildet. Im Weiteren

als „**E'**“ bezeichnet. Nun können Kombinationsparameter wie das **E/E'-Verhältnis** gebildet werden. E' wird maßgeblich bestimmt von der linksventrikulären Relaxation, der Vorlast, der systolischen Funktion und dem minimalen linksventrikulären Druck. Die E'-Geschwindigkeit korrigiert den Einfluss der linksventrikulären Relaxation auf die mitrale E-Geschwindigkeit. Das E/E'-Verhältnis kann herangezogen werden, um die **linksventrikulären Füllungsdrücke** vorherzusagen. Bei Vorhandensein einer verminderten linksventrikulären Relaxation verringert sich die E'-Geschwindigkeit. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass die beschriebenen Geschwindigkeiten vom Alter und kardiovaskulären Vorerkrankungen abhängen. Ein **E/E'-Verhältnis < 8** ist normalerweise mit normalen LV-Füllungsdrücken assoziiert, ein **E/E'-Verhältnis > 15** mit erhöhten Füllungsdrücken, i.e. einer diastolischen Dysfunktion. Bei Werten zwischen 8 und 15 sollten andere Parameter hinzugezogen werden. Die E'-Geschwindigkeit wird falsch verlangsamt durch relevante mitrale Klappenringkalzifikation, chirurgische Ringe/Klappenersatz und Mitralstenose. Sie wird falsch beschleunigt durch Mitralinsuffizienz und konstriktive Perikarditis.<sup>83</sup> Die maximale der E-Wellen-Geschwindigkeit wird auch verwendet in der Schweregradbestimmung der Mitralinsuffizienz, da eine höhergradige Mitralinsuffizienz bei geringer maximaler Geschwindigkeit der E-Welle unwahrscheinlich ist.<sup>84</sup>

Das E- zu A-Verhältnis beschreibt das Verhältnis von früher diastolischer Füllungsgeschwindigkeit zur später/ atrial unterstützter Füllungsgeschwindigkeit. Wenn die myokardiale Relaxation merklich vermindert ist, ist das **E/A-Verhältnis < 1,0**, das heißt die frühe diastolische Füllung ist verlangsamt und die späte oder auch atrial unterstützte Füllung ist vergleichsweise beschleunigt. Es ergibt sich eine verlängerte Dezelerationszeit von mehr als 220 ms. Da eine verminderte Relaxationsfähigkeit am Anfang eigentlich aller Herzerkrankungen mit diastolischer Dysfunktion vorliegt, sollten dieser Umstand bei fast diesen allen Patienten vorliegen, also eine hohe Spezifität haben.<sup>83</sup>

Die echokardiografische Bestimmung der diastolischen Funktion bzw. die Abschätzung der Füllungsdrücke ist natürlich nur eine indirekte Methode, der "Goldstandard" wäre die invasive Messung, welche aus offensichtlichen Gründen nicht generell praktikabel ist. (s. auch Nagueh et al.) Durch ein präzises Vorgehen kann man die Ergebnisse der Echokardiografie jedoch optimieren. Laut Nagueh et al. wird bei Patienten mit **verringertem Ejektionsfraktion** zunächst das mitrale E/A-Verhältnis bestimmt, bei einem Wert von < 1 (und einer E-Welle ≤ 50 cm/s) liegt ein normaler linksatrialer Druck vor, bei Werten des E/A zwischen 1 und 2 (bzw. E/A < 1 und E-Welle > 50 cm/s) müssen Zusatzparameter bestimmt werden wie z.B. das E/E'-Verhältnis (bei > 15 ist ein erhöhter linksatrialer Druck wahrscheinlich), bei E/A ≥ 2 und einer Dezelerationszeit von < 150 ms liegen erhöhte linksatriale Drücke vor.

Bei Patienten mit **normaler Ejektionsfraktion** wird zunächst das E/E'-Verhältnis bestimmt, bei einem Wert von ≤ 8 liegen keine erhöhten linksatrialen Drücke vor, bei Werten zwischen 9 und 14 müssen Zusatzparameter bestimmt werden wie z.B. das linksatriale Volumen (bei ≥ 34 mL/m<sup>2</sup> ist ein erhöhter linksatrialer Druck wahrscheinlich), bei E/E' von ≥ 13 (Mittelwert zwischen lateral und septal) liegen erhöhte linksatriale Drücke vor.

Zur Schweregradeinteilung eignet sich folgendes Vorgehen; es wird die septale und laterale E'-Geschwindigkeit und das linksatriale Volumen bestimmt. Bei einem septalen



$E' < 8$  und einem lateralen  $E' < 10$  und einem LA-Volumen  $\geq 34$  mL/m<sup>2</sup> liegt eine diastolische Dysfunktion vor. Die Schweregradeinteilung sieht dann folgendermaßen aus, wobei auf die Parameter der Pulmonalvenenflussmessung und Valsalva-Modifikation des E/A-Verhältnis zur noch robusteren Einordnung hier verzichtet wird: **Schweregrad I** ( $E/A < 0,8$ , Dezelerationszeit  $> 200$  ms,  $E/E' \leq 8$ , letzterer Mittelwert zwischen lateral und septal), **Schweregrad II** ( $E/A 0,8-1,5$ , Dezelerationszeit 160-200 ms,  $E/E' 9-12$ , letzterer Mittelwert zwischen lateral und septal) und **Schweregrad III** ( $E/A \geq 2$ , Dezelerationszeit  $< 160$  ms,  $E/E' \geq 13$ , letzterer Mittelwert zwischen lateral und septal).<sup>83</sup> Wobei es in jüngerer Entwicklung Anstrengungen gibt, noch weitere Untergruppen abzugrenzen.<sup>85</sup> Patienten mit erhöhter linksventrikulärer Steifheit haben schnellere mitrale Dezelerationsraten der frühen ventrikulären Füllung und somit kürzere Dezelerationszeiten (**E-Wellen-Dezelerationszeit**). Also kann die mitrale E-Dezelerationszeit herangezogen werden zur Feststellung einer erhöhten Steifigkeit, welche nicht einhergeht mit einer deutlich herabgesetzten linksventrikulären Relaxation.<sup>83</sup> Wie bereits erwähnt, müssen bei Vorhofflimmern etwas andere Parameter zur Einschätzung der diastolischen Dysfunktion herangezogen werden. Bei herabgesetzter Ejektionsfraktion hat eine verminderte mitrale Dezelerationszeit ( $\leq 150$  ms) eine akzeptable Vorhersagekraft für erhöhte Füllungsdrücke. Insgesamt bietet sich unter anderem ein  $E/E'$ -Verhältnis von  $\geq 11$  an.<sup>83</sup> Das  **$E/E'$ -Verhältnis** kann negative Vorkommnisse nach akutem Herzinfarkt, bei der hypertensiven Herzerkrankung, schwerer sekundärer Mitralinsuffizienz, ESRD, Vorhofflimmern und kardiomyopathischen Veränderungen sehr gut vorhersagen. Zudem ist das  $E/E'$ -Verhältnis unter den am besten reproduzierbaren echokardiografischen Parametern zur Bestimmung des postkapillären Verschlussdruckes und ist der Prognoseparameter der Wahl vieler kardialer Erkrankungen.<sup>83</sup>

### 5.8.2) Echokardiografische Veränderungen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Gluba-Brzozka et al. sahen bei 80 Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden der CKD im Vergleich zu 24 gesunden Kontrollpatienten, dass die Prävalenz von **ventrikulärer Hypertrophie** (95,3%) und **diastolischer Dysfunktion** (93,2%) bei Patienten mit CKD sehr hoch war. Das echokardiografische  $E/E'$ -Verhältnis, Vorhandensein von Trikuspidalklappeninsuffizienz, kontraktile Dysfunktion, Mitral- und Aortenklappenkalzifikation waren signifikant höher in der Gruppe CKD Stadium 5 bzw. bei Hämodialysepatienten als in allen anderen Gruppen.<sup>86</sup> Mark et al. zeigten anhand von kardialen MRT-Untersuchungen von 134 Patienten mit ESRD, dass die **linksventrikuläre Hypertrophie** die hauptsächliche Herzstrukturveränderung bei Urämie darstellt.<sup>87</sup> Mostovaya et al. sahen bei 327 ESRD-Patienten eine Assoziation von höherer **linksventrikulärer Masse** mit einem höherem **Risiko des Versterbens** jeglicher Ursache, kardiovaskulärer Ursache und des plötzlichen Versterbens.<sup>88</sup> Han et al. untersuchten die Auswirkung von diastolischer Dysfunktion bei 194 Patienten mit normaler oder nahezu normaler systolischer Funktion, die eine Hämodialysetherapie begannen. Während der mittleren Follow-Up-Zeit von 27,2 Monaten kam zu kardiovaskulären Ereignissen bei 57 Patienten (29,4%). Im Vergleich zur ereignisfreien Gruppe hatten die Betroffenen einen signifikant höheren linksventrikulären Masseindex, ein höheres  $E/E'$ -Verhältnis, einen höheren linksatrialen Volumenindex, eine höhere Dezelerationszeit, einen höheren rechtsventrikulären Druck und eine signifikant geringere Ejektionsfraktion und  $E'$ -Geschwindigkeit. In einer multivariaten

proportionalen „Cox-Hazard“-Untersuchung konnten ein  **$E/E' \text{ von } > 15$**  und ein linksatrialer  **$\text{Volumenindex von } > 32 \text{ mL/m}^2$**  das kardiovaskuläre Ereignis signifikant vorhersagen.<sup>89</sup> Kainz et al. werteten die Daten von 553 Erst-Nierentransplantatempfängern eines österreichischen Dialyse- und Transplantat-Registers aus, welche echokardiografisch untersucht wurden. Sie fanden, dass der **linksatriale Durchmesser** signifikant Todesfälle aller Art und kardiale Todesfälle sowie den Verlust des Transplantates vorhersagen konnte. Interessanterweise fand sich bei den Personen mit einem linksatrialen Durchmesser über dem Median von 53 mm auch häufiger **Vorhofflimmern**, was mit einem p-Wert von 0,05 jedoch keine Signifikanz erreichte.<sup>90</sup> Rudhani et al. untersuchten 42 HD-Patienten und 40 Kontrollpatienten ("matched" nach Alter und Geschlecht) per Echokardiografie. Sie fanden unter anderem statistisch signifikante Unterschiede im **Aortendurchmesser** (größer bei HD), **linksatrialen Durchmesser** (größer bei HD), in der **Interventrikularseptumdicke** (dicker bei HD), der **Hinterwanddicke** (dicker bei HD), im **linksventrikulärer diastolischer Durchmesser** (größer bei HD), **linksventrikulären systolischen Durchmesser** (größer bei HD), in der **Ejektionsfraktion** (kleiner bei HD), der **E-Wellen-Geschwindigkeit** (langsamer bei HD), der **A-Wellen-Geschwindigkeit** (schneller bei HD), dem **E/A-Verhältnis** (kleiner bei HD, nämlich  $0,75 \pm 0,3$ ) und der **E-Wellen-Dezelerationszeit** (länger bei HD).<sup>91</sup> Ozdogan et al. untersuchten eine "Low-Risk"-Kohorte von 555 ESRD-Patienten unter HD, welche zur Blutdruckkontrolle mittels einer strikten Salzrestriktionsdiät behandelt wurden. Sie fanden, dass der **linksatriale Volumenindex (LA-Index)** als einziger unabhängiger Parameter in ihrer Kohorte **Mortalität** vorhersagen konnte. Sobald die interdialytische Gewichtszunahme in das „Cox“-Modell mit einbezogen wurde, verschwand der LA-Index jedoch als unabhängiger Prädiktor im Austausch eben gegen die interdialytische Gewichtszunahme. Sie folgern daraus, dass die enge Beziehung des LA-Index mit der **interdialytischen Gewichtszunahme** aussagt, dass die intermittierende Volumenbelastung des linken Vorhofs zum Remodeling führt. Der LA-Index zeigt laut Ozdogan et al. eine pathophysiologische Kombination der Faktoren Alter, Hypervolämie und linksventrikulärer Hypertrophie an. Zu bemerken ist, dass die echokardiografischen Untersuchungen am Nichtdialysetag durchgeführt wurden.<sup>92</sup> Auch Shizuku et al. fanden bei 174 HD-Patienten, dass ein linksatrialer Volumenindex (LA-Index) von  $> 32 \text{ mL/m}^2$  eine signifikant geringere 7-Jahres-Überlebensrate per Kaplan-Meier-Statistik anzeigte als ein LA-Index von  $\leq 32 \text{ mL/m}^2$ . Weiterhin identifizierten auch sie einen erhöhten LA-Index als unabhängigen Prädiktor für Mortalität jeglicher Ursache.<sup>93</sup> Tekce et al. untersuchten 35 normotensive HD-Patienten ohne Diabetes mellitus oder Vorhofflimmern und 35 gesunde Kontrollpatienten per Echokardiografie mit Bestimmung der atrialen elektromechanischen Kopplung (Zeitmessung vom Beginn der P-Welle im EKG zur späten diastolischen A-Welle im Echokardiogramm). Hierbei wurde die Messung bei den HD-Patienten vor der mittwöchentlichen Dialyse und bei den Kontrollpatienten bei Aufnahme gemacht. Sie fanden, dass die **interatrialen und die links- und rechtsatrialen Zeitwerte der elektromechanischen Kopplung** signifikant länger bei den HD-Patienten im Vergleich zu den Kontrollpatienten waren. Weiterhin war auch das linksatriale Volumen signifikant größer in der HD-Gruppe. All diese Werte konnten durch Hämodialyse verringert werden. Das **entfernte Ultrafiltrationsvolumen** war hierbei mit der Reduktion in elektromechanischer Kopplungszeit und der Reduktion des linksatrialen Volumens assoziiert. Das linksatriale passive Schlagvolumen, das Ultrafiltrationsvolumen, das E/E'-Verhältnis und das linksatriale Volumen vor der

atrialen Systole waren unabhängige Prädiktoren für die Länge der interatrialen elektromechanischen Kopplungszeit. Die Autoren merken an, dass bei HD-Patienten die verlängerten interatrialen und intraatrialen Zeiten der elektromechanischen Kopplung eine pathophysiologische Grundlage für das häufigere Vorliegen von **Vorhofflimmern** sein müssten.<sup>94</sup> Auch Patel et al. zeigten anhand einer Untersuchung von Patienten mit **linksventrikulärer Hypertrophie** in der Evaluation vor Nierentransplantation, dass höheres linksatriales Volumen mit einer höheren Mortalität assoziiert war, wobei hohes linksatriales Volumen und linksventrikuläre systolische Dysfunktion ein ähnliches Risiko anzeigten und sich als unabhängige Mortalitätsprädiktoren präsentierten in einer multivariaten Analyse.<sup>95</sup>

Diese Studien zeigen, dass Patienten mit CKD vor allem an linksventrikuläre Hypertrophie, diastolische Dysfunktion und linksatriale Erweiterung leiden.

### 5.8.3) Hämo- versus Peritonealdialyse

Doch welche Erkenntnisse liefern vorangegangene Untersuchungen im Hinblick auf den Vergleich zwischen Hämodialyse- und Peritonealdialysepatienten? Dazu untersuchten zum Beispiel Tian et al. 48 HD und 62 PD-Patienten per Echokardiografie, Blutdruckmessung und Bioimpedanzmessung. Sie fanden einen höheren **linksventrikulären Masseindex** bei den HD-Patienten im Vergleich zu den PD-Patienten, sowie eine höhere Prävalenz der **linksventrikulären Hypertrophie**. Der linksventrikuläre Masseindex zeigte sich in ihrer Untersuchung assoziiert mit höherem Blutdruck und größerer Überwässerung. Sie vermuten, dass die PD-Therapie einen physiologischeren Zustand herstellt in der Langzeittherapie.<sup>96</sup> Auch in einem Vergleich von 81 PD- und 89 HD-Patienten eines Zentrums in der Türkei hatten die HD-Patienten eine signifikant dickere Interventrikularsepten und höhere linksventrikuläre Masseindices.<sup>76</sup> Ellouali et al. untersuchten 42 HD- und 21 PD-Patienten echokardiografisch, welche gleich waren bezüglich BMI, Gesamtdialysedauer und kardiovaskulären Risikofaktoren. Die Echokardiografie wurde bei den HD-Patienten zwei Stunden nach Dialysebehandlung und bei den PD-Patienten zwei Stunden nach PD-Flüssigkeitswechsel durchgeführt. Während sie keinen Unterschied bei der Häufigkeit von linksventrikulärer Hypertrophie zwischen HD und PD sahen, so war eine extreme linksventrikuläre Hypertrophie (definiert als  $\geq 122$  bzw.  $149 \text{ g/m}^2$  bei Frauen bzw. Männern) häufiger bei ihren PD-Patienten. Weitere statistisch signifikante Unterschiede sahen sie im Vorhandensein von Kalzifikation (häufiger bei HD), von Perikardergüssen (häufiger bei PD) und dem Verhältnis  $E/E'$  von  $> 13$  (häufiger bei PD). Sie zeigen jedoch auch auf, dass sie einen höheren Anteil von Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie in ihrer PD-Gruppe hatten, was konträr zu anderen Vergleichsstudien ist, in denen zumeist die HD-Patienten häufiger eine linksventrikuläre Hypertrophie haben.<sup>97</sup> Koo et al. untersuchten 81 Patienten, die mit Peritonealdialyse begannen und fanden unter anderem, dass ein **schnellerer Verlust der Restnierenfunktion** zu einer Erhöhung des linksventrikulären enddiastolischen Volumenindex, des linksatrialen Volumenindex, des linksventrikulären Masseindex und der kardiovaskulären Mortalität führte.<sup>98</sup> Zapolski et al. sahen bei 57 PD- und 73-HD-Patienten signifikant höhere linksatriale Volumenindices als bei Kontrollpatienten. Zudem sahen sie einen Zusammenhang zwischen LA-Index, linksventrikulärer diastolischer Dysfunktion und **ventrikulären Repolarisationsstörungen**.<sup>99</sup> Auch bei PD-Patienten zeigen sich also linksventrikulärer Hypertrophie, diastolischer Dysfunktion und linksatrialer Erweiterung. Der Grundtenor scheint zu sein, dass PD-

Patienten eine geringere Ausprägung der kardialen Belastung zeigen, wobei selbst das je nach untersuchter Kohorte nicht eindeutig ist. Zumal man argumentieren dürfte, dass sich PD-Patienten aufgrund der Notwendigkeit der selbstständigen Durchführung der Behandlung generell in einem besseren allgemeinen Gesundheitszustand befinden. Klar wird jedoch, dass auch PD-Patienten sich unweigerlich in das Spektrum der chronischen Niereninsuffizienz einordnen lassen und mit nachlassender Restnierenfunktion grob gesprochen dieselben kardialen Folgen erleiden wie HD-Patienten.

#### 5.8.4) Durchführung (vor und nach Dialysetherapie)

Bei alleiniger Betrachtung der HD-Patienten interessiert natürlich, zu welchen Ergebnissen andere Gruppen kamen im Vergleich der echokardiografischen Parameter vor und nach Dialyse.

Franczyk-Skora et al. untersuchten CKD-Patienten (118) per Echokardiografie, die HD-Patienten darunter (35) wurden vor und nach Dialyse untersucht. Ein höheres Stadium der Niereninsuffizienz war signifikant assoziiert mit höherer linksventrikulärer Masse, höheren systolischen und diastolischen linksventrikulären Maßen und höherer linksatrialer Größe. Außerdem wurde ein signifikanter **Anstieg des E/E'-Verhältnisses** über die Stadien der Niereninsuffizienz beobachtet. Weiterhin fanden sie eine signifikante Abnahme des E/E'-Verhältnisses in den Untersuchungen vor zu nach Dialyse bei HD-Patienten.<sup>100</sup> Alarrayed et al. untersuchten ausschließlich HD-Patienten vor und nach Dialyse mittels Echokardiografie. Sie unterteilten die 52 Patienten in zwei Gruppen, nämlich nach Flüssigkeitsentzug von < oder ≥ zwei Liter. Die Patienten wurden unter der Dialyse auf Hypotension (systolischer Blutdruck < 90 mmHg), Brustschmerz und Arrhythmien untersucht. Sie fanden einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen in den Mittelwerten (vor und nach HD) bezüglich der Reduktion der **E-Wellen-Geschwindigkeit**, der Reduktion des **E/A-Verhältnisses**, des Anstiegs der **Dezelerationszeit der E-Welle**, der Reduktion des „Aortic Velocity Integrals“ (Maß für den linksventrikulären Output) und der Reduktion des V. cava inf.-Durchmessers. Sie sahen intradialytische Hypotension bei 11 der 52 Patienten. Sie mutmaßen, dass die Vorlastreduktion der HD-Patienten direkt proportional zur Reduktion der linksventrikulären Füllung ist und zur Verlängerung der Dezelerationszeit der E-Welle führt. Sie schlagen vor, dass das Risiko einer intradialytischen Hypotension durch Echokardiografie vor der HD vorhergesagt werden kann, wenn das E- zu A-Wellen-Verhältnis < 0,7 ist und die Dezelerationszeit der E-Welle länger als 246 ms ist.<sup>101</sup> Auch Acharya et al. untersuchten 17 Dialysepatienten per Echokardiografie vor und nach Hämodialysetherapie. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Klappenerkrankungen, KHK, Kardiomyopathien, Perikarderkrankungen und Patienten ohne Sinusrhythmus. Sie sahen ebenfalls eine signifikante Verringerung der **E-Wellen-Geschwindigkeit** über der Mitralklappe, Veränderungen der A-Wellen-Geschwindigkeit waren nicht signifikant. Das **E/A-Verhältnis** verringerte sich jedoch signifikant im Vergleich vor und nach Hämodialyse. Zudem sahen auch sie eine Korrelation zwischen E-Geschwindigkeitsreduktion und Ultrafiltratmenge. Sie schlussfolgern ebenfalls, dass Ultrafiltration zur einer rapiden Reduktion der Vorlast führt, sodass die frühe diastolische Füllungsphase abnimmt ohne eine Veränderung der atrialen Füllungsphase und somit eine Abnahme des E/A-Verhältnisses resultiert.<sup>102</sup> Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Abid et al. nachdem sie 81 HD-Patienten vor und nach Dialyse echokardiografierten. Sie fanden eine signifikante Reduktion des

linksventrikulären enddiastolischen Volumens, des endsystolischen Volumens und der linksatrialen Fläche. Die maximalen mitralen E- und A-Flussgeschwindigkeiten nahmen nach der Dialyse ab und auch das **E/A-Verhältnis** nahm signifikant ab. Das **E/E'-Verhältnis** nahm ebenfalls signifikant ab.<sup>103</sup>

Hayashi et al. untersuchten 13 klinisch stabile HD-Patienten mit bekannter linksventrikulärer Hypertrophie vor und nach einer Dialysebehandlung echokardiografisch mittels "Tissue Synchronization Imaging", um **linksventrikuläre mechanische Dyssynchronität** zu beziffern. Hierbei wird automatisch von jedem Punkt der Herzwand die Zeitdifferenz zur myokardialen, systolischen Höchstgeschwindigkeit berechnet und farbig kodiert in Segmenten dargestellt. Vor der Dialysebehandlung hatten alle Patienten mindestens ein dyssynchrones linksventrikuläres Segment. Der prozentuale Anteil der dyssynchronen Segmente korrelierte positiv mit dem enddiastolischen linksventrikulären Durchmesser. Die HD-Behandlung konnte den Anteil der dyssynchronen Segmente signifikant senken, drei Patienten hatten nach der HD sogar keine nachweisbare Dyssynchronität mehr. Die Autoren folgern daraus, dass die **Volumenüberlastung vor der Dialysetherapie** eine mechanische Relevanz für das Herz hat. Kardiale Dyssynchronität im Rahmen einer Herzinsuffizienz ist im Übrigen der Ansatzpunkt der kardialen

Resynchronisationstherapie. Sie könnte zudem im Zusammenhang stehen mit **tödlichen Herzrhythmusstörungen** im Zustand der Hyperhydratation.<sup>104</sup> Drighil et al. führten echokardiografische Untersuchungen vor und nach Hämodialyse durch bei 17 Patienten ohne bekannte Herzerkrankung. Der Flüssigkeitsentzug der Probanden war  $2706 \pm 1047$  mL. Sie sahen unter anderem eine signifikante Reduktion des linksventrikulären **enddiastolischen Volumens**, des **endsystolischen Volumens**, der **E-Wellen-Geschwindigkeit** und des **E/A-Verhältnisses**, wie bereits erwähnt sind dies vorlastabhängige Parameter.<sup>105</sup> Mendes et al. untersuchten 20 HD-Patienten

echokardiografisch vor und nach Dialyse, das mittlere Ultrafiltrationsvolumen war ähnlich ( $2800 \pm 820$  mL). Sie fanden eine signifikante Reduktion des linksatrialen und linksventrikulären diastolischen Volumens. Die E- und E'-Welle verringerte sich signifikant nach Dialyse, wohingegen das E/E'-Verhältnis unverändert blieb. Die A-Welle blieb unverändert, das **E/A-Verhältnis** verringerte sich jedoch statistisch signifikant. Fast die Hälfte ihrer Patienten erfüllt die Kriterien für erhöhte Füllungsdrücke, also mindestens den Grad zwei der diastolischen Dysfunktion.<sup>106</sup>

Vignon et al. untersuchten HD-Patienten echokardiografisch vor und mindestens eine Stunde nach Dialysebehandlung, das Ultrafiltrationsvolumen war  $3,0 \pm 1,1$  L. Die **E'-Geschwindigkeit** nahm nach HD gemessen am septalen mitralen Annulus ab, nicht jedoch gemessen am lateralen Annulus. Daraus schlussfolgern die Autoren, dass die lateral gemessene E'-Geschwindigkeit einen relativ vorlastunabhängigen Marker der diastolischen Dysfunktion darstellt. Auch sie sahen eine signifikante Verringerung der E-Welle bei gleichbleibender A-Welle, was folglich zu einer signifikanten Verringerung des **E/A-Verhältnisses** nach HD führte.<sup>107</sup>

Eine interessante Studie von Zapolski et al. schafft eine empirische Verbindung von vielen bis hier besprochenen Faktoren der kardiovaskulären Morbidität bei Hämodialysepatienten. Hierbei wurden 73 HD-Patienten echokardiografisch untersucht, allerdings nur in der ersten Stunde nach Dialysebehandlung. Es wurde unter anderem ein **aortaler Steifigkeitsindex** (ASI) aus den Parametern des sys- und diastolischen Blutdruckes sowie dem maximalen und minimalen aortalen Durchmesser berechnet. Zusätzlich wurden Laborwerte bestimmt. Der ASI war stark und unabhängig

korreliert mit dem **linksatrionalen Volumen** und dem **linksatrionalen Volumenindex** (LA-Index). Der ASI war außerdem deutlich und unabhängig assoziiert mit ADMA, kardialem Troponin T, „high sensitivity“ CRP (hsCRP), Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin. Der LA-Index war signifikant und unabhängig korreliert mit **NT-proBNP** und **kardialem Troponin T**. Die Autoren folgern daraus, dass die elastischen Eigenschaften der Aorta in Zusammenhang stehen mit dem linksatrialen Druck möglicherweise vermittelt durch endotheliale Dysfunktion. Diastolische Dysfunktion mit Anstieg des LA-Index hängt wahrscheinlich zumindest teilweise mit erhöhtem linksventrikulärem Masseindex und Abnahme der Elastizität der Aorta zusammen. Die **Kombination aus LA-Index und NT-proBNP** könnte bei HD-Patienten zur Risikostratifizierung im Hinblick auf plötzlichen Herztod gut beitragen, ggf. sogar besser als andere echokardiografische und laborchemische Parameter.

Die Assoziation von ASI mit ADMA als Marker der endothelialen Dysfunktion sowie auch mit Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und hsCRP beschreibt letztlich den Intima-fokussierten atherotischen Prozess, verbunden auch mit oxidativem Stress. Zusammen mit sklerotischen Prozessen der Media im Lichte von Elektrolytdysbalancen fügt sich also wiederum das Bild der akzelerierten Athero- und Arteriosklerose bei HD-Patienten zusammen. Die Assoziation von LA-Index und NT-proBNP weist auf **erhöhte enddiastolische Drücke** hin, womit wir uns wieder im Bereich der diastolischen Dysfunktion bewegen, welche wiederum durch erhöhte aortale Steifheit vorhergesagt werden kann. <sup>108</sup> Ein pathophysiologischer Kreislauf, der recht einleuchtend scheint.

Insgesamt zeigt sich jedoch, dass vorlastabhängige Parameter nach Dialyse abnehmen wie das E/A- und E/E'-Verhältnis und die E-Wellen-Geschwindigkeit. In Bezug auf die E'-Geschwindigkeit muss möglicherweise eine Unterscheidung vorgenommen werden je nach Messpunkt (septal oder lateral). Weiterhin konnten einige der genannte Studien einen Zusammenhang herstellen zum Ausmaß der Vorlastreduktion, i.e. Ultrafiltrationsmenge. Die **Abnahme der E/A- und E/E'-Verhältnisse** sowie die **Zunahme der E-Dezelerationszeit** weisen auf eine Reduktion der diastolischen Dysfunktion hin.

## 5.9) Shuntvolumenbestimmung

Dialysefisteln müssen gut überwacht und ggf. auch bildgebend untersucht werden. Wiese et al. empfehlen die Flussmessungen am arteriellen Schenkel vorzunehmen, da Messungen am venösen Ausflusstrakt häufig durch Windungen, Aufzweigungen, Aufweitungen und ähnlichem verkompliziert werden. Generell funktioniert die Messung so, dass im B-Bild der transversale Gefäßdurchmesser bestimmt wird und an selbiger Stelle longitudinal per Doppler-Untersuchung eine Flussmessung vorgenommen wird, mittels Multiplikation wird dann das Flussvolumen berechnet. Ein Fluss von > 300 mL/min wird normalerweise gebraucht, um eine effektive Dialyse durchzuführen. <sup>109</sup> Duplex-Ultraschalluntersuchungen können die Morphologie und Funktion der AV-Fistel direkt darstellen und sind als Untersuchungsmethode der Nephrologin/ dem Nephrologen direkt zugänglich. Gemeinhin gilt jedoch die Angiografie als Goldstandard zur Evaluation von Komplikationen, nicht zuletzt aufgrund der Möglichkeit der direkten Intervention. <sup>110</sup> Bandyk bezeichnet eine Flussrate von mindestens 600 mL/min als notwendig für eine erfolgreiche Dialysebehandlung und eine längerfristige Nutzbarkeit. Die "Centers for Medicare and Medicaid" in den USA verlangen vor Durchführung einer Duplexmessung (und Kostenübernahme) die Dokumentation klinischer Zeichen einer

Fisteldysfunktion wie auskultatorisch vermindertes Schwirren, Probleme bei der Kanülierung, Thrombusbildung bei der Dialysebehandlung, erhöhter Druck des venösen Zulaufes ( $> 200$  mmHg) oder Rezirkulation von  $\geq 12\%$ . Bandyk empfiehlt bei kurzstreckigen Stenosen die Durchführung einer Angiografie mit Ballonangioplastie.<sup>111</sup> Duplex-Ultraschall ist also in der Lage, den Fluss in einem arteriovenösen Shunt zu bestimmen. Es ist jedoch stark untersucherabhängig, relativ kostenintensiv und zeitaufwendig.<sup>112</sup>

## 5.10) Klinisches Labor vor und nach Dialyse

Die gewählten Laborparameter in unserer Studie sollen einerseits als Stabilitätsmarker dienen. Andererseits sollen sie wie bereits einleitend erwähnt zusätzliche Hinweise auf die klinische Situation liefern, um den besten Zeitpunkt der Durchführung einer Echokardiografie zu eruieren.

In ihrem Übersichtsartikel über die Formen des kardiorenenalen Syndroms fassen Ronco et al. unter anderem zusammen, welche Laborparameter bei Vorhandensein von chronischer Niereninsuffizienz mit einem schlechteren kardiovaskulären Outcome einhergehen. Dazu zählen sie die Erhöhung von Troponin, ADMA, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1, Homocystein, natriuretischen Peptiden, CRP, Serumamyloid A, Hämoglobin und ischämisch-modifiziertem Albumin. Diese Beobachtungen bieten einen mechanistischen Link zwischen chronischer Inflammation, subklinischen Infektionen, beschleunigter Atherosklerose, Herz-Nieren-Interaktionen und negativen kardiovaskulären und renalen Outcomes.<sup>33</sup> Im Folgenden werden die von uns gewählten Laborparameter näher literaturbasiert eingeordnet.

### 5.10.1) C-reaktives Protein

Dialysepatienten zeigen erhöhte Konzentrationen an **proinflammatorischen Markern** laut Zoccali et al.. Dies könnte unter anderem durch den Kontakt des Blutes mit Dialysemembranen oder auch Verunreinigungen der Dialyseflüssigkeit verursacht sein. Inflammation wird als ein **Grundstein der Atherosklerose** gesehen. Zoccali et al. untersuchten anhand von 217 Dialysepatienten fünf verschiedene proinflammatorische Marker (IL-6, IL-1-beta, IL-18, TNF-alpha und CRP) und wollten einen "Inflammationsscore" erstellen. Sie fanden jedoch, dass IL-6 allein ein Versterben am besten voraussagen kann. Sie argumentieren jedoch auch, dass in der klinischen Praxis CRP ersatzweise und kosteneffizienter zur Bestimmung der proinflammatorischen Last herangezogen werden kann.<sup>113</sup> Untersuchungen zeigen, dass der Gebrauch synthetischer Membranen, ultrareiner Dialyseflüssigkeit und konvektiver oder gemischt konvektiv/diffusiver Dialysetechniken zur einer **verbesserten Biokompatibilität** und einer reduzierten chronischen Inflammation und Mortalität führen.<sup>18</sup> Panichi et al. berichten, dass innerhalb einer Studie zu Anämie und Resistenz gegenüber Erythropoietin-Medikation erhöhte CRP-Level im Zusammenhang standen mit erhöhter Mortalität jeglicher Ursache und mit kardiovaskulären Zwischenfällen bei HD-Patienten.<sup>114</sup>

Inflammation und dessen Quantifizierung ist ein Problem bei Dialysepatienten. Damit befassten sich 2010 Carrero et al. in ihrem Übersichtsartikel. Verschiedene Vorkommnisse können zur CRP-Erhöhung führen wie Mikroorganismen, Parodontitis, Retention zirkulierender Zytokine, "Advanced Glycation End Products", prooxidative Stoffe, Sympathikusüberaktivierung und Parasympathikusabschwächung. Zudem wird

die HD-Behandlung selbst mit Inflammation in Zusammenhang gebracht durch, wie bereits angesprochen, nicht biokompatible Membranen, nicht sterile Dialysatflüssigkeit, das Ausmaß von Konvektion, die Häufigkeit und die Dauer der Behandlung. Klinisch ist jedoch der Beitrag der Behandlung selbst als gering einzuschätzen.

**Überwässerung** zum Beispiel kann durch Darmödem zu einer Translokation von Bakterien oder Endotoxinen führen. Auch **Adipositas** ist ein proinflammatorischer Zustand, denn die Mehrzahl der Adipokine (wie Leptin und Visfatin) haben proinflammatorische Wirkungen. Auch bei Dialysepatienten wurde bereits abdominelles und nicht-abdominelles Fett derartig charakterisiert. Die **inflammatorische Reaktion auf Urämie** scheint auch eine vererbliche Komponente zu haben, so wurde bereits eine Vererblichkeit der CRP-Produktion beschrieben. CRP ist jedoch kein guter Parameter zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos, hier scheint Interleukin-6 ein besserer Parameter zu sein, zumal CRP ein recht unspezifischer Marker ist. Auch insgesamt scheint Interleukin-6 auch im Vergleich zu CRP eine bessere prognostische Aussagekraft zu haben.

Sie beschreiben weiterhin, dass 2010 europäische Dialysepatienten ein **mittleres CRP von 7-8 mg/L** hatten, was etwas weniger als das der US-amerikanischen Patienten und bedeutend mehr als das der koreanischen und japanischen Patienten war. Erschwerend kommt hinzu, dass CRP und auch Inflammation eine große inter- und intraindividuelle Variabilität zeigt. Beim CRP und Interleukin-6 konnte gezeigt werden, dass eine **konsistente Erhöhung** über einen längeren Zeitraum das schlechteste Outcome hat. Bei CRP-Erhöhung müssen zunächst Faktoren bedacht werden wie Shuntkomplikationen, Operationen, Infektionen, Überwässerung und ähnliches. Danach sollte man Inflammation im Zusammenhang mit dem Nierenersatzverfahren ausschließen wie zum Beispiel Katheterinfektionen. Erst im letzten Schritt sollte man sich klinisch dem proinflammatorischen Zustand der Urämie insgesamt widmen.

Inflammation steht auch im Zusammenhang mit **Protein- und Energiewasting**. So gibt es Studien, die aufzeigen, dass je höher das CRP (oder Interleukin-6) ist, desto geringer ist die Muskelmasse. Ähnliche Wasting-Syndrome gibt es ja bei HIV/AIDS, Tuberkulose, Tumorerkrankungen, Herzinsuffizienz und weiteren. Inflammation scheint auch entscheidend zu sein bei der Entwicklung des **"Low-T3-Syndroms"** und subklinischer Hypothyreose bei CKD-, HD- und PD-Patienten. Das "Low-T3-Syndrom" soll mit einem schlechteren Outcome und einer schlechteren Herzfunktion assoziiert sein.

Weiterhin wird Inflammation (erhöhte CRP- oder Interleukin-6-Werte) mit **Depression** in Zusammenhang gebracht. Depression ist natürlich wiederum nicht förderlich für den Appetit und die körperliche Betätigung, was den Teufelskreis aus Anorexie, Inaktivität, Protein-Energie-Wasting und schlechterem Outcome anfeuert. Es kann sein, dass sich klinisch ein neues Syndrom andeutet aus Protein-Energie-Wasting, kardiovaskulärer Erkrankung und Inflammation, welches ein schlechteres Outcome zeigt als die Summe seiner Einzelteile. Außerdem scheint es ein aktives Zusammenspiel zwischen vaskulärer Kalzifikation, Atherosklerose und Inflammation zu geben, insbesondere vor dem Hintergrund eines gestörten Mineralstoffwechsels.

Es gibt Hinweise darauf, dass HD im Vergleich zu PD eine geringere Inflammation auslöst. Letztlich gibt es viele Ansätze, die Inflammation zu senken, zum Beispiel mit



Sport, Nahrungsergänzungsmitteln (Omega-3-Fettsäuren, Gamma-Tocopherol, Soja-Isoflavine u.a.), unspezifische Immunmodulation (Statine, Vitamin D, ACE-Hemmer/Angiotensin-Rezeptor-Blocker, Pentoxifyllin, ggf. Heparin) und spezifische Immunmodulation (Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten, lösliche TNF-Rezeptoren, TNF-Antikörper und Chemokinantagonisten). Diese Ansätze sind jedoch größtenteils experimentell.<sup>115</sup>

### 5.10.2) Phosphat

Die tägliche Phosphataufnahme beträgt 700 - 2000 mg je nach Ernährungsgewohnheiten. Serumphosphat oder Phosphat im Extrazellulärraum wird entweder in die Zellen aufgenommen, im Knochen oder Gewebe gespeichert oder primär renal eliminiert. Die Serumphosphatkonzentration wird streng reguliert, da Phosphat entscheidend für verschiedene zelluläre Prozesse ist wie den Energiemetabolismus, den Knochenaufbau, die Signaltransduktion und den Aufbau von Phospholipiden und DNA. Die Phosphataufnahme erfolgt wahrscheinlich vor allem im Duodenum und Jejunum. Die Hauptregulation erfolgt jedoch renal, wo im proximalen Tubulus die Reabsorption durch die Anzahl der luminalen Transporter gesteuert wird. Phosphatmangel in der Nahrung erwirkt eine Zunahme der luminalen Transporter und somit verstärkte Reabsorption und vice versa. Kaliummangel und Parathormon führen zu Phosphaturie.<sup>116</sup> Schon 2002 zeigten Chen et al., dass die Zellkultur von bovinen glatten Gefäßmuskelzellen mit beta-Glycerophosphat, einem Phosphat-Donor, zur Expression von Osteopontin, einem Knochenmatrixprotein, und zur Aktivität von alkalischer Phosphatase in den Gefäßmuskelzellen führt. Zugabe eines Inhibitors der alkalischen Phosphatase (Levamisol) oder eines Inhibitors des Natrium-Anorganisches-Phosphat(Pi)-Kotransporters (Foscarnet) verhinderte diesen Effekt. Zudem zeigten sie, dass gepoolte urämische Serumproben von CKD-Patienten (interessanterweise egal ob mit hohem oder normalem Phosphatgehalt) ebenso zur Expression von Osteopontin und Aktivität von alkalischer Phosphatase in den Zellen führte. Ein zusätzliches Versetzen der urämischen Serumproben mit beta-Glycerophosphat konnte die Osteopontin-Expression nicht steigern. Die Zugabe der o.g. Inhibitoren (Levamisol bzw. Foscarnet) konnte den Prozess interessanterweise nur teilweise hemmen, woraus die Autoren schließen, dass im Falle der urämischen Serumproben noch andere Prozesse außer des Natrium-Pi-Kotransporters und der Aktivität der alkalischen Phosphatase eine Rolle spielen müssen. Man glaubt, dass vaskuläre glatte Muskelzellen ihr Pluripotenz erhalten und bei Vorliegen der passenden Stimuli zu Osteoblasten-ähnlichen Zellen dedifferenzieren können, welches wiederum als Grundlage für **vaskuläre Kalzifikation** gesehen wird.<sup>117</sup>

Phosphat mit seiner Molekülgröße von 96 Dalton würde zu den kleinen, wasserlöslichen urämischen Toxinen gehören. Aufgrund seiner **Hydrophilie** unterhält es jedoch eine Hydrathülle, welche das Molekulargewicht nicht unerheblich steigert. Phosphat findet sich vor allem intrazellulär, kann nicht frei durch Zellmembranen diffundieren und hat eine langsame Transferrate von intra- nach extrazellulär. Sein Verteilungsvolumen wird insgesamt als das gesamte Körperwasser angenommen. Aus diesen Überlegungen ergibt sich, dass Phosphat sich sowohl in der HD als auch in der PD eher wie ein mittelgroßes Molekül verhält. Im Rahmen der HD kann die Phosphatelimination gesteigert werden durch Hämodiafiltration, häufigere Dialyse und längere Dialysedauer. Weiterhin steigern ein größerer Membrandurchmesser, niedrigerer Hämatokrit, Citrat in der Dialysatflüssigkeit und körperliche Aktivität vor und

während der HD die Elimination. Bei PD orientiert sich die Phosphatelimination eher an der Creatinin-, nicht jedoch an der Harnstoffclearance. Außerdem unterscheiden sich Patienten in der Phosphattransportkapazität, was bei der Anpassung der PD bedacht werden muss. Zu Beginn der PD-Behandlung unterhält die Restnierenfunktion den größten Teil der Phosphatelimination. Doch meist kann auf den Gebrauch von Phosphatbindern und eine Einschränkung des Phosphatkonzsums nicht verzichtet werden.<sup>118</sup>

Oligo- oder anurische Patienten haben häufig eine milde Azidose aufgrund der Erhöhung von nicht gemessenen Anionen, Hyperphosphatämie und Hyperlaktatämie. Dies wird abgeschwächt durch den alkalisierenden Effekt der häufig ebenfalls bestehenden Hypoalbuminämie.<sup>19</sup>

Tonelli et al. verwendeten die Daten des "CARE-Trial", um eine Post-Hoc-Analyse der Phosphatwerte der Probanden und der damit verbundenen Mortalität durchzuführen. In der ursprünglichen Studie wurde der Nutzen von Pravastatin bei Diabetespatienten mit Koronareignis und durchschnittlichem Cholesterolverhalten zur Vermeidung von neuen Koronareignissen untersucht. Der weitaus größte Teil der Probanden hatte einen Phosphatwert im Normbereich, die mittlere GFR der Probanden war gleichwertig zwischen den Phosphatwertabstufungen. Es zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen dem Phosphatwert und dem nach Ethnizität, Alter und Geschlecht angepasstem Risiko für **Todesfälle aller Art**. Höhere Phosphatwerte waren auch assoziiert mit dem Erstauftreten einer **Herzinsuffizienz**. Höhere Phosphatwerte waren zudem signifikant assoziiert mit dem Auftreten **fataler und nicht fataler Myokardinfarkte**.<sup>119</sup>

Palmer et al. fassten 47 Kohortenstudien zusammen (n = 327.644) und untersuchten den Zusammenhang zwischen Serum-Phosphat, Parathormon, und Kalzium und dem Risiko für Tod, kardiovaskuläre Mortalität und nicht-fatale kardiale Ereignisse bei Patienten mit CKD. Sie fanden, dass das Versterberisiko um 18% je 1 mg/dL Phosphat anstieg. Einen signifikanten Zusammenhang zwischen Todesfällen aller Ursache und den Werten für Parathormon oder Kalzium fanden sie nicht.<sup>120</sup>

Dhingra beleuchteten 2010 et al. die Daten der "Framingham Offspring Study" bezüglich des Zusammenhangs zwischen Serumphosphat und strukturellen Herzveränderungen und Herzinsuffizienz. Sie schlossen Patienten aus, die bereits einen Myokardinfarkt hatten, vorbekannte Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern oder eine berechnete GFR von < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Somit blieben 3.300 Probanden übrig, von diesen lagen bei 3.088 Probanden echokardiografische Daten vor (93,6 %). Sie fanden, dass ein höherer Serumphosphatwert mit einer höheren **linksventrikulären Masse** assoziiert war und mit einem höheren Risiko der Entwicklung einer Herzinsuffizienz in Zukunft. Als möglichen Mechanismus führen sie an, dass ein höherer Phosphatwert mit einer Erniedrigung des Vitamin D zusammenhängen kann. Sie zitieren Studien, die einen Zusammenhang zwischen niedrigem Vitamin D und höherer Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, höherem Blutdruck, höherer Prävalenz von Herzinsuffizienz und größerem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen zeigen sollen.<sup>121</sup>

In der prospektiven "Ramipril Efficacy In Nephropathy"-Studie wurden 331 Probanden mit Nephropathie und Proteinurie untersucht. Unabhängig von der Behandlung zeigte

sich eine **schnellere Progression zur ESRD** oder zu einem zusammengefassten Endpunkt definiert als Verdoppelung des Kreatinins bei Patienten mit Serumphosphatwerten in den oberen zwei Quartilen im Vergleich zu Patienten mit Serumphosphatwerten unterhalb des Medianwertes. Zudem zeigte sich eine Abschwächung des nierenprotektiven Effektes der Ramiprilmedikation bei steigenden Phosphatwerten. Diese Abschwächung des Therapieeffektes von Ramipril blieb bestehen auch nach Anpassung der Daten für Störvariablen wie GFR und Urineiweißausscheidung.<sup>122</sup>

Kestenbaum et al. untersuchten die Patienten einer US-amerikanischen ambulanten Veteranenklinik der Jahre 1999 bis 2002 (n = 194.535). Sie identifizierten die Veteranen, die mindestens zwei Kreatininmessungen hatten (n = 95.619), 7.021 davon klassifizierten sie als CKD (zwei nicht normale Kreatininmessungen; min. 6 Monate auseinander, aber maximal 2 Jahre, dazwischen keine normalen Werte, Grenzwert bei Männern 132,6 µmol/L und bei Frauen 106,1 µmol/L). Dialysepatienten, Patienten mit aktueller oder vergangener Nierentransplantationsanamnese und Patienten, die nach ihrem ersten Besuch nicht wiederkamen, wurden ausgeschlossen. Die Studienpopulation umfasste hauptsächlich weiße Männer, 67,4 % wurden als CKD Stadium 3 klassifiziert. 3.490 Patienten hatten mindestens eine Phosphatmessung zu Beginn des Beobachtungszeitraumes, wobei Werte im Rahmen eines akuten Nierenversagens ausgeschlossen wurden. Die Patienten mit mindestens einer Phosphatmessung wurden weiter beobachtet. Innerhalb eines medianen Beobachtungszeitraumes von 2,1 Jahren starben 1.133 Patienten (32,5%), 257 erreichten eine ESRD (7,4%) und 158 (4,5%) waren "Lost-to-follow-up", von den restlichen überlebten alle bis zum Stichtag (01.01.2004). Nach Adjustierung der Daten nach Alter, Nierenfunktion, Komorbidität, Ethnie, Geschlecht, Hämoglobin, Serumkalzium und Kaliziumeinnahme aus Medikamenten zeigte sich der Serumphosphatwert unabhängig und signifikant korreliert mit der **Mortalität**. So ging ein Anstieg der Serumphosphatkonzentration um 1 mg/dL (0,323 mmol/L) mit einem höheren Versterberisiko von geschätzten 23 % einher. Außerdem ging jeder 1 mg/dL-Anstieg des Serumphosphates mit einer Risikoerhöhung für einen **Myokardinfarkt** von 35 % einher (nach Anpassung für mögliche Störfaktoren). Natürlich kann in einer solchen Untersuchung nicht festgestellt werden, ob Phosphat lediglich einen Marker darstellt oder gar kausal in die Wirkungskette eingreift.<sup>123</sup>

Foley et al. untersuchten eine Kohorte junger Probanden (Durchschnittsalter: 25 Jahre), welche Teil der "Coronary Artery Risk Development in Young Adults"-Studie waren. Dabei wurde das Serumphosphat im Jahr Null bestimmt und eine Echokardiografie im Jahr 5 durchgeführt. Als kontinuierliche Variable war der Serumphosphatwert assoziiert mit **linksventrikulärer Hypertrophie**. Dieser Zusammenhang persistierte auch nach Anpassung für Störfaktoren und war am ausgeprägtesten im höchsten Fünftel der Serumphosphatkonzentrationen. Insgesamt waren Phosphat-assoziierte Risikoverhältnisse größer bei Probanden mit arterieller Hypertension als ohne.<sup>124</sup>

Ob eine Senkung des Serumphosphates mit Sevelamer oder calciumhaltigen Phosphatbindern zu einer Verminderung der vaskulären Kalzifikation führt oder gar kardiale Ereignisse senkt, ist nicht klar. Es gibt Studien, die dafür sprechen und Studien, die dagegen sprechen.<sup>45</sup>

Es zeigt sich, dass Phosphat eine recht zentrale Stellung hat im menschlichen Stoffwechsel und demnach auf mehreren Ebenen kontrolliert wird. Die starke Ausprägung der renalen Kontrolle passt auch mit den empirischen Daten zusammen, wonach eine Niereninsuffizienz häufig mit einer Hyperphosphatämie einhergeht. Problematisch wird dieser Umstand, wenn man vorangegangene Studien betrachtet, die einen Zusammenhang zwischen Hyperphosphatämie und auch nur erhöhter Phosphatkonzentration und (kardiovaskulärer) Mortalität sehen. Demnach ist die Phosphatkontrolle bei Dialysepatienten sehr wichtig. Zudem fällt auf, dass höhere Phosphatwerte wohl mit vaskulärer Kalzifikation und linksventrikulärer Hypertrophie zusammenhängen.

### 5.10.3) Albumin

Serum-Albumin und Albuminurie sind wichtige Parameter in der Beurteilung von chronischen Nierenerkrankungen. Chiu et al. ordnen den Albuminspiegel als Summe der Faktoren von Protein- und Kalorienaufnahme, adäquater Dialyseleistung, peritonealem und renalem Albuminverlust, akuter Erkrankung und vorliegender systemischer Grunderkrankung ein.<sup>125</sup>

Eine Untersuchung von 12.171 PD- und 117.851 HD-Patienten zeigte, dass geringeres Serum-Albumin (gemessen per Bromcresol-Grün) sowohl bei PD- als auch bei HD-Patienten **Mortalität** jeglicher Art, kardiovaskuläre und infektionsassoziierte Mortalität voraussagen kann. In der von Mehrota et al. untersuchten Kohorte war in jeder Albuminkategorie das Gesamtsterberisiko geringer für PD-Patienten als für HD-Patienten.<sup>126</sup>

Hypoalbuminämie, Überwässerung und oxidativer Stress können bei PD-Patienten zu erhöhter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität beitragen. Zu beachten ist hierbei, dass bei der üblichen Messung des Albumins mittels Bromcresol-Grün oxidiertes Albumin nicht erfasst wird, welches aber sehr wohl zur Aufrechterhaltung des onkotischen Druckes beiträgt. Dies kann dazu führen, dass eine laborchemische Hypoalbuminämie nicht gut korreliert mit klinischen Markern der Überwässerung. Hypoalbuminämie bei PD-Patienten wird allgemein einem Ernährungsdefizit, peritonealem Albuminverlust und Inflammation zugeschrieben.<sup>127</sup>

Chiu et al. fanden in ihrer Untersuchung von 516 PD-Patienten, dass nicht nur der initiale bzw. absolute Albuminwert entscheidend ist für eine Prognoseabschätzung, sondern dass auch der Trend der Entwicklung des Albuminwertes wichtig ist. So identifizierten sie eine Gruppe von PD-Patienten, die initial zwar höhere Albuminwerte hatten, sich aber im Rahmen der Therapie nicht verbessern konnten. Diese Patienten hatten eine geringere Überlebensrate und eine höhere Rate an Hospitalisierungen.<sup>125</sup>

Ein Grund für eine Hypoalbuminämie ist eine Albuminurie. Insbesondere bei diabetischer Nephropathie weiß man, dass das Ausmaß der Albuminurie ein sehr guter Risikoprädiktor ist. Zur medikamentösen Senkung einer Albuminurie eignen sich hauptsächlich Hemmstoffe des Renin-Angiotension-Aldosteron-Systems wie ACE-Inhibitor und Angiotension-Rezeptor-Blocker. Doch auch Pentoxifyllin, diätetische Proteinsenkung und Atorvastatin können wirksam sein. Es gibt sogar Hinweise, dass die Albuminurie nicht alleinig als Marker fungiert, sondern der Albuminverlust in den Primärharn und insbesondere die tubuläre Rückresorption pathophysiologisch wichtig sind.<sup>128</sup> Allerdings muss man vorsichtig sein bei der Beurteilung und Behandlung einer

Albuminurie. Häufig ist der Zusammenhang zwischen Biomarker, Surrogatmesswert und klinischem Nutzen nicht so linear wie gewünscht. Das lehrt die Erfahrung laut Fried et al. zum Beispiel mit dem Lipidsenker "Torcetrapib", welcher trotz einer Senkung des LDL-Cholesterols und einer deutlichen Anhebung des HDL-Cholesterols mit höherer Mortalität assoziiert war.<sup>129</sup>

#### 5.10.4) Parathormon

Parathormon (PTH) stimuliert die Kalziumaufnahme ins Blut. Bei Absinken der Konzentration von ionisiertem Kalzium wird es von den Nebenschilddrüsen freigesetzt und steigert die Knochenresorption, die Bildung von 1,25-OH-Vitamin-D3 in den Nieren und steigert die renale Rückresorption von Kalzium. PTH wird engmaschig kontrolliert, die Gentranskription wird erhöht durch Hypokalzämie, Glukokortikoide und Östrogen. Die Freisetzung wird ebenfalls durch Hypokalzämie sowie adrenerge Stoffe, Dopamin und Prostaglandin E2 erhöht.<sup>116</sup> 1,25-OH-Vitamin-D3 wiederum steigert sowohl die parazelluläre als auch die transzelluläre Resorption von Kalzium im Duodenum, Jejunum und Ileum, zusätzlich fördert es die Aufnahme durch Mehrproduktion des Bindungsproteins Calbindin.<sup>116</sup>

#### 5.10.5) Kleines Blutbild

Anämie ist ein häufiges Problem bei Patienten mit CKD, was unter anderem an verminderter Erythropoietin-Produktion oder auch verminderter Eisenverfügbarkeit liegen kann. Es besteht die Problematik, dass Erythropoietin-Ersatztherapie bei Eisenmangel nicht wirken kann, dass aber andererseits unbalancierte intravenöse Eisengabe zu Eisenüberladung und unerwünschten Nebenwirkungen führen kann. "Traditionelle" Marker wie MCH und MCV (durchflusszytometrischer Mittelwert), Transferrinsättigung (starker Einfluss der täglichen Schwankungen im Serumeisenspiegel) und Serumferritin (Akute-Phase-Protein) haben ihre Einschränkungen. Der **lösliche Transferrin-Rezeptor** gilt als Goldstandard, da er den erythrozytären Turnover anzeigt, von der erythrozytären Proliferationsrate abhängt und eine "Eisen-Nachfrage" abbildet ohne ein Inflammationsparameter zu sein. Urrechaga et al. schlagen vor nach einer Untersuchung von 99 gesunden Probanden, 85 Patienten mit CKD, 65 HD-Patienten und 91 Patienten mit Eisenmangelanämie, dass automatisch bestimmbare Werte wie retikulozytäres Hämoglobinäquivalent und Prozentangabe der hypochromen Erythrozyten einen Zusatznutzen bieten. Das retikulozytäre Hämoglobinäquivalent sinkt schnell und kann somit einen dynamischen Parameter des Eisenmangels darstellen. Eine hohe Prozentzahl an hypochromen Erythrozyten zeigt einen schweren Eisenmangel mit unzureichender Eisenversorgung des Knochenmarks an.<sup>130</sup>

Neben Erythropoietin-Mangel und Eisenmangel könnte eine herabgesetzte mittlere Überlebensdauer der Erythrozyten zur chronischen Anämie der HD-Patienten beitragen. Stamopoulos et al. untersuchten intakte Erythrozytenmembranen von HD-Patienten per Atomkraftmikroskop und sahen, dass diese im Vergleich zu denen einer Normalpopulation sehr viel mehr zirkuläre Defektstellen hatten. Sie fanden außerdem, dass je höher die Harnstoffkonzentration als Marker eines urämischen Milieus war, desto mehr zirkuläre erythrozytäre Defektstellen lagen vor. Sie schließen daraus, dass ein urämischeres Milieu zu mehr **erythrozytären Defekten** führt und dass diese defekten Erythrozyten verfrüht abgebaut werden und somit die mittlere

Erythrozytenlebensdauer bei HD-Patienten verringert ist. Sie sahen keinen Zusammenhang zwischen Gesamtdialysedauer und Menge der erythrozytären Defekte. Allerdings muss man limitierend anfügen, dass zwar wiederholt aber lediglich Proben von sieben HD-Patienten und sieben Vergleichspersonen untersucht wurden.

<sup>131</sup>

Panichi et al. nutzten die Daten der „RISCAVID“-Studie. Sie untersuchten 753 HD-Patienten, von denen 651 Patienten **Erythropoiese-stimulierende Substanzen** (ESS) bekamen. Patienten mit einem Hämoglobinwert < 11 g/dL (6,83 mmol/L) hatten eine höhere Mortalität (kardiovaskulär und gesamt). Die Resistenz gegenüber ESS korrelierte ebenfalls mit der Mortalität. IL-6 war in dieser Kohorte anders als CRP ein guter Prädiktor für die Resistenz gegenüber ESS. Die Autoren erwähnen jedoch andere Studien, in denen CRP im Zusammenhang stand mit Resistenz gegenüber ESS. <sup>114</sup>

Das Problem der renalen Anämie ist vielschichtig und insbesondere bei der Behandlung müssen Faktoren wie ein zusätzlicher Eisenmangel oder eine gewisse Resistenz einem Erythropoietin-Derivat gegenüber insbesondere bei Vorliegen einer Entzündungskonstellation mit einbezogen werden.

#### 5.10.6) NT-proBNP

Chatot et al. untersuchten 46 Patienten, die mit Hämodialyse begannen. Sie bestimmten BNP zu Beginn und im zweiten Quartal nach Dialysebeginn. Die erste BNP-Bestimmung korrelierte mit dem Alter, war höher bei männlichen Patienten und Patienten mit kardialen Erkrankungen. Hier zeigte sich keine Assoziation mit der Mortalität. Bei der zweiten Messung sanken der systolische Blutdruck, das Post-Dialysegewicht und auch der BNP-Wert signifikant. Hier war dann ein erhöhter BNP-Wert mit höherer **Mortalität** assoziiert. Die Autoren erklären das Absinken des BNP mit der Verbesserung der initialen **Hyperhydratation**. <sup>132</sup>

Takase et al. führten eine Untersuchung durch zur Abhängigkeit der BNP- und NT-proBNP-Werte von der Nierenfunktion. Sie examinierten dazu 229 ambulante kardiologische Patienten und 53 chronische Dialysepatienten. Die Konzentrationen von BNP und NT-proBNP stiegen mit sinkender Nierenfunktion, wobei dieser Zusammenhang betonter bei BNP als bei NT-proBNP zu finden war. Die Autoren verweisen darauf, dass BNP und NT-proBNP exzellente klinische Marker der **linksventrikulären Dysfunktion** sind. Aber sie hängen auch vom Blutdruck, einer Anämie, dem Geschlecht, dem Alter, von Übergewicht und eben von der Nierenfunktion ab, wie andere Untersuchungen zeigen. ProBNP wird im Körper gespalten in BNP und NT-proBNP, wobei letzteres die längere Halbwertszeit hat. BNP wird verschiedenartig metabolisiert und abgebaut, wohingegen NT-proBNP unmetabolisiert renal ausgeschieden wird. Bei den Hämodialysepatienten wurde BNP und NT-proBNP nach Dialyse bestimmt. <sup>133</sup>

Pimenta et al. untersuchten 44 Hämodialysepatienten. Sie bestimmten das NT-proBNP vor und nach "High-Flux"-Hämodialyse und führten an einem Nicht-Dialyse-Tag eine echokardiografische Untersuchung durch, hierbei bestimmten sie die linksventrikuläre Masse. Der primäre Endpunkt der Studie wurde definiert als Tod jedweder Ursache oder Krankenhauseinweisung.

Die Autoren zitieren verschiedene Arbeiten, die zeigen, dass natriuretische Peptide insgesamt steigen bei Niereninsuffizienz oder gar ESRD. Auf der anderen Seite ist gerade das NT-proBNP ein gut validierter, prognostischer Marker für Herzinsuffizienz und Volumenüberladung. Daraus ergibt sich ein gewisses Dilemma.

Es zeigte sich eine signifikante **Reduktion des NT-proBNP nach Hämodialyse**, der mittlere Abfall betrug  $21,4 \pm 12,8 \%$  und zeigte keine signifikante Korrelation mit dem "Urea Reduction Ratio", dem  $Kt/V$  (Dialyseeffektivität, s. auch Abschnitt „5.7.1

Funktionsweise der Bioimpedanzanalyse“), dem Ultrafiltrationsvolumen, der Gewichtsreduktion oder der Reduktion des proportionalen Pulsdruckes

$\left( \frac{\text{systolischer Blutdruck} - \text{diastolischer Blutdruck}}{\text{systolischer Blutdruck} \times 100} \right) / 100$ ). In ihrer Studienpopulation fanden sie

keinen signifikanten Zusammenhang zwischen NT-proBNP vor und nach Dialyse oder der NT-proBNP-Reduktion und der linksventrikulären Masse. Den kombinierten primären Endpunkt erreichten 27 Patienten (61,4%), diese Patienten hatten einen signifikant höheren NT-proBNP-Wert nach Dialyse und eine geringere NT-proBNP-Reduktion als die anderen Patienten.<sup>134</sup>

Madsen et al. untersuchten 109 Hämodialysepatienten und fanden eine starke inverse Korrelation zwischen NT-proBNP-Konzentration und der **linksventrikulären Ejektionsfraktion**, der Urinproduktion in 24 Stunden und dem  $Kt/V$ -Verhältnis (Dialyseeffektivität). Zudem sahen sie eine positive Korrelation zwischen NT-proBNP und einer **linksventrikulären Hypertrophie**. Weiterhin fanden sie, dass Dialysepatienten mit höheren NT-proBNP-Konzentrationen (gemessen sowohl vor als auch nach Dialyse) eine höhere **Mortalitätsrate** hatten.<sup>135</sup>

Es wird klar, dass die Beurteilung von natriuretischen Proteinen bei Patienten mit CKD oder ESRD nicht so simpel ist. Bei Niereninsuffizienz kommt es wohl zu einem Anstieg des renal zu eliminierenden NT-proBNP. Trotzdem ist die Höhe des NT-proBNP mit Mortalität assoziiert, wahrscheinlich insbesondere des nach HD gemessenen Wertes. Ein Zusammenhang zwischen NT-proBNP und linksventrikulärer Dysfunktion konnte in den beschriebenen Studien größtenteils gesehen werden.

### 5.10.7) Creatinkinase-MB und hochsensitives kardiales Troponin

Tehrani und Seto beschäftigen sich in ihrem Übersichtsartikel unter anderem mit der diagnostischen Schwierigkeit, die aus den neueren hochsensitiven Troponin-Bestimmungen erwächst. Mit ihrer hohen Sensitivität und geringen Spezifität eignen sie sich eigentlich mehr zum Ausschluss eines akuten Koronarsyndroms als zum Beweis. Der negative prädiktive Wert erreicht häufig 100 %. Ansonsten jedoch führen viele **kardiale Belastungen** wie zum Beispiel Herzinsuffizienz, ESRD, Sepsis, Lungenarterienembolie, Bluthochdruck, Myokarditis, Peri(myo)karditis und Arrhythmien zu Troponin-Erhöhungen. Es wird also mehr ein **Herzmuskelschaden** als speziell ein Myokardinfarkt angezeigt. Nichtsdestotrotz ist bei den einzelnen "Nicht-Myokardinfarkt-Erkrankungen" ein höheres Troponin häufig mit einem schlechteren Outcome assoziiert. Insbesondere Patienten mit ESRD zeigen in den hochsensitiven Assays häufig eine Erhöhung über der 99. Perzentile. Heute glaubt man jedoch, dass dies nicht direkt mit einer verminderten Clearance zu tun hat, sondern ein Ausdruck von zu Grunde liegender **chronischer Herzmuskelveränderungen** ist auf dem Boden einer koronaren Herzerkrankung, linksventrikulären Hypertrophie oder eines erhöhte linksventrikulären enddiastolischen Druckes.

Die Autoren weisen darauf hin, dass die etwas ältere Bestimmung der Creatinkinase-MB (CK-MB) die Rolle des weniger sensitiven jedoch spezifischeren Markers gut ausfüllen kann. Somit ist die Bestimmung von Troponin T oder I und CK-MB sicherlich weiterhin gerechtfertigt. Sie weisen zudem darauf hin, dass es bisher keine überzeugenden Argumente für die Überlegenheit von Troponin T über I oder vice versa gibt.<sup>136</sup>

Chen et al. untersuchten das Troponin I bei 293 CKD-Patienten ohne akutes Koronarsyndrom. Insgesamt hatten ca. 43 % erhöhte Troponin-I-Werte, ca. 5 % sogar im Myokardinfarktbereich. Als sie nur CKD-Patienten ohne akutes Koronarsyndrom und ohne Herzinsuffizienz betrachteten, hatten nur noch ca. 26 % erhöhte Troponin-Werte. Sie fanden eine statistische Assoziation zwischen **Herzinsuffizienz** und erhöhtem Troponin I. Diese Assoziation wurde durch das Vorliegen einer CKD im Stadium fünf nicht verändert. Darunter waren sowohl HD- als auch PD-Patienten. Von 91 Patienten lagen echokardiografische Daten vor. Hierbei zeigte sich nur eine **verminderte Ejektionsfraktion** bei erhöhten Troponin I statistisch signifikant.<sup>137</sup>

Mavrakanas et al. maßen dreimalig bei 236 Dialysepatienten das Troponin-I vor Dialyse in drei aufeinanderfolgenden Monaten und stufte dies als erhöht ein ab einem Wert von 0,06 µg/L. Dreizehn Prozent der ermittelten Troponin-I-Werte waren erhöht (52 Patienten). Es ergab sich eine Assoziation zwischen erhöhtem Troponin I und hoher Ultrafiltration, hoher Gewichtszunahme zwischen den HD-Behandlungen und Dauer der HD-Behandlung in einem linearen Paneldatenmodell (univariate Analyse). Im multivariaten Modell konnte nur noch eine erhöhte Ultrafiltration eine Troponin-I-Erhöhung erklären. Der Intraklassen-Korrelationskoeffizient betrug 5,8 %, was laut Autoren darauf hindeutet, dass die beobachtete Variabilität innerhalb der Subjekte stattfand und nicht zwischen den Subjekten. Die Autoren diskutieren, dass eine **hohe Ultrafiltration** zu myokardialem "Stunning", okkulter Ischämie mit "Mismatch" zwischen koronarem Blutfluss und -bedarf oder auch zu wiederkehrenden Reperfusionsschäden führen könnte. Die Autoren bemerken auch hier, dass es derzeit keine Hinweise darauf gibt, dass Troponin-I-Werte bei Dialysepatienten generell erhöht sind aufgrund einer verminderten Clearance. Sie glauben, dass jede Troponin-I-Erhöhung die Aufmerksamkeit des Kliniklers verlangt, insbesondere da, wie in der Studie beschrieben, ein Zusammenhang zwischen Dialysemodalität und Troponin-I bzw. Herzmuskelschaden bestehen könnte.<sup>138</sup>

Mishra et al. untersuchten ebenfalls die "CRIC"-Kohorte (Chronic Renal Insufficiency Cohort, n= 3.243) wie Guerraty et al., welche unter anderem Patienten mit Herzinsuffizienzzeichen nach NYHA III und IV ausschloss. In der vorliegenden Untersuchung wurden zudem alle weiteren Patienten mit Herzinsuffizienzzeichen ausgeschlossen. Es wurde das hochsensitive Assay für kardiales Troponin T genutzt als primärer Prädiktor, dieses war bei 84 % der Probanden detektierbar. Es zeigte sich eine starke Assoziation mit **linksventrikulärer Hypertrophie** (v.a. konzentrische), eine moderate Assoziation mit systolischer Dysfunktion und keine unabhängige Assoziation zur diastolischen Dysfunktion. Als Screening-Test für linksventrikuläre Hypertrophie, systolische oder diastolische Dysfunktion konnte Troponin T nicht überzeugen. Aufgrund der Freiwilligkeit der Teilnahme und des Ausschlusses aller Patienten mit Herzinsuffizienz wurden insgesamt recht "gesunde" Patienten untersucht. Weiterhin kann die vorliegende Studie aufgrund des Querschnittscharakters keine kausale Beziehung beschreiben.<sup>139</sup>



Auch Lemos et al. untersuchten Troponin T mit hochsensitivem Assay. Die Studienpopulation umfasste 3.546 Individuen der "Dallas County" (Texas, USA), hiervon wurden 2.501 mit kardialen MRT und 2.770 mit "Electron-Beam"-CT untersucht. 1.854 Probanden hatten weder eine kardiovaskuläre Erkrankung, noch CKD, noch eine subklinische kardiovaskuläre Erkrankung (definiert als LVH, LVEF < 55%, Koronararterienkalzium-Score > 10), noch Diabetes mellitus oder Bluthochdruck.

Troponin T war bei 25 % der Studienpopulation detektierbar (im Standard-Assay nur 0,7%). Es wurden fünf aufsteigende Kategorien gebildet anhand des hochsensitiven Troponin T. Die Prävalenz von linksventrikulärer Hypertrophie, linksventrikulärer systolische Dysfunktion und CKD stieg über alle Kategorien. Das mediane Follow-up betrug 6,4 Jahre, es starben 151 Personen, davon 62 aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen. Mortalität jeglicher Ursache stieg über alle Troponin-Kategorien. Nach Anpassung für traditionelle Risikofaktoren blieben CRP-Höhe, CKD, NT-proBNP-Höhe und steigende Troponin-T-Kategorie unabhängig assoziiert mit **Mortalität jeglicher Ursache**. Einschränkend bemerken die Autoren, dass die Sterberate von 151 von 3.546 Probanden als eher gering einzustufen ist. <sup>140</sup>

Michos et al. führten einen systematischen Beleuchtung und teilweise Metaanalyse von 98 Studien durch, welche normale und erhöhte Troponin-Werte bei Patienten mit CKD ohne akutes Koronarsyndrom untersuchten. Sie fanden, dass sowohl bei Dialysepatienten als auch bei Patienten ohne Dialysetherapie erhöhte Troponin-Werte eine **höhere Mortalität** anzeigen, wobei es für Patienten mit CKD ohne Dialysetherapie weniger Studien gab. Sie konnten jedoch keine Studien ausfindig machen, welche eine Intervention aus den Troponin-Werten ableiteten. Somit ist insgesamt unklar, welchen zusätzlichen Nutzen die Troponin-Bestimmung zur Risikostratifizierung bietet, zumal die angewendeten Bestimmungsmethoden (z.B. hochsensitiv oder regulär) und die Cut-off-Werte nicht einheitlich definiert sind. <sup>141</sup>

Vaduganathan et al. äußern 2016 ihre Meinung im „American Journal of Nephrology“ zur Troponinerhöhung bei Hämodialysepatienten. Sie beschreiben, dass der genaue Pathomechanismus unklar ist. In Frage kommen eine direkte Myokardschädigung durch Urämie, Endotoxine oder ein verändertes metabolisches Milieu oder eine subklinische epikardiale oder mikrovaskuläre KHK mit Herzinsuffizienz oder aber eine "Bedarfsischämie" aufgrund der Volumenveränderungen und Stressoren während der Hämodialysetherapie. Auch sehen sie insgesamt die Notwendigkeit, Troponinerhöhungen ernst zu nehmen, wobei aber in dieser Patientenpopulation Routineherzkatheter sicherlich nicht ratsam sind. Zum einen begründen sie dies mit der zwangsweisen Erhöhung von Nebenwirkungen (wie Blutungen) und auch der Verschlechterung der Restnierenfunktion, zum anderen damit, dass pathophysiologisch eine Re-Vaskularisation am ehesten nicht greift. Sie führen an, dass die Arbeiten von Mavrakanas et al. darauf hin deuten, dass eine Optimierung der Hämodynamik während der HD und die Verringerung von kardialen Stressoren wiederholte subklinische kardiale Schädigungen verringern können. <sup>142</sup>

#### 5.10.8) FGF 23 und Klotho

Der „**Fibroblast Growth Factor 23**“ (FGF 23) besteht aus 251-Aminosäuren, am Aminoende findet sich ein Signalpeptid (Aminosäuren 1-24), dann eine FGF-artige

Sequenz (Aminosäuren 25-180) und ein einzigartiges Carboxy-Ende (Aminosäuren 181-251).<sup>143</sup>

Etwa ein Jahrzehnt nach seiner Entdeckung fasste Wolf 2010 in seinem Übersichtsartikel die Erkenntnisse zum FGF 23 zusammen. Die Entdeckung des FGF 23 begann mit der Untersuchung von genetischen Erkrankungen, die mit Hypophosphatämie, isoliertem renalem Phosphatverlust, Rachitis oder Osteomalazie und in Relation zur Phosphatkonzentration zu niedrigen Calcitriol-Konzentrationen einhergehen. Die häufigste hierbei ist die X-chromosomale Hypophosphatämie. Andere sind die autosomal-dominante hypophosphatämische Rachitis, die autosomal-rezessive hypophosphatämische Rachitis, die fibröse Dysplasie und die tumorinduzierte Osteomalazie (sporadische Form). Es wurde postuliert, dass bei diesen Krankheiten ein **phosphaturisches Hormon** oder "**Phosphatonin**" vorliegen bzw. vermehrt aktiv sein muss. Mittels genetischer Analysen konnte FGF 23 als "Phosphatonin" ausfindig gemacht werden. Schnedl et al. schrieben, dass FGF 23-defiziente Mäuse Hyperphosphatämie, Hypervitaminose D, verminderten Knochenstoffwechsel und ein erhöhtes Osteoidvolumen zeigen. Mäuse mit transgenem humanen FGF 23 hingegen entwickeln eine erhöhte Phosphatausscheidung, Hypophosphatämie, Hyperparathyreoidismus und Knochenmineralisierungsdefekte.<sup>144</sup> Benet-Pages et al. beschrieben 2004 eine homozygote Missense-Mutation des FGF 23-Genes bei einem zwölfjährigen Jungen mit familiärer tumoröser Kalzinose. Die gefundene Mutation ist an einer Stelle ausgemacht worden, die streng **evolutionsbiologisch konserviert** ist (vom Fisch zum Menschen). Die Folge der Mutation muss eine stark reduzierte oder sogar fehlende FGF 23-Sekretion nach sich ziehen. Bei dem Jungen zeigten sich wiederholt hohe Serumphosphatwerte. Folglich stellt diese Erkrankung das biochemische Spiegelbild zur autosomal dominanten hypophosphatämischen Rachitis dar, welche mit einer "Gain-of-Function"-Mutation des FGF 23-Gens einhergehen kann.<sup>145</sup>

FGF 23 wird laut Wolf physiologischerweise primär von **Osteozyten** synthetisiert. Laut Blaine et. al in Antwort auf einen ansteigenden Phosphatspiegel.<sup>116</sup> Es induziert **Phosphaturie** laut Wolf (durch Hemmung der Reabsorption des Phosphat im proximalen Tubulus durch Herunterregulierung luminaler Natrium-Phosphat-Kotransporter), **reduziert** die Konzentration von **Calcitriol** (durch Hemmung der renalen alpha-1-Hydroxylase und Stimulation der 24-Hydroxylase, letztere initiiert die Degradation des Vitamin-D3) und **hemmt** die **Parathormonfreisetzung**. All diese Funktionen brauchen Klotho als Ko-Rezeptor. Klotho wird in der Niere und in den Nebenschilddrüsenzellen exprimiert. Hohe alimentäre Phosphatzufuhr führt zum Ansteigen von FGF 23 und somit Phosphaturie, dagegen führt alimentäre Phosphatrestriction zum Absinken von FGF 23 und somit zur Phosphatkonservierung. Dies konnten zum Beispiel Antonucci et al. in einer experimentellen Untersuchung von dreizehn gesunden Männern zeigen.<sup>146</sup> Ob FGF 23 diesen Vorgang allein reguliert und welche Phosphatsensoren wo involviert sind, ist noch unklar.

Möglicherweise interagieren FGF 23 und Parathormon in einem klassischen endokrinologischen negativen Feedback-Mechanismus. FGF 23 hemmt die Parathormonsekretion, möglicherweise stimuliert Parathormon die FGF 23-Sekretion, wobei dazwischen noch Calcitriol (1,25-Vitamin D3) steht. Man geht davon aus, dass FGF 23 Calcitriol hemmt und dass Parathormon Calcitriol stimuliert. Calcitriol wiederum inhibiert Parathormon und stimuliert FGF 23. Blaine et al. erwähnen, dass man

zusätzlich davon ausgeht, dass die Nebenschilddrüsen im Verlauf der Niereninsuffizienz gegenüber der Hemmung durch FGF 23 resistent werden.<sup>116</sup>

Eine vielversprechende "Anwendung" von FGF 23 ergab sich dann laut Wolf im Rahmen der CKD, da hier die FGF 23-Konzentrationen früh ansteigen und im Endstadium extrem erhöht sind. FGF 23 könnte zudem die **Hypovitaminose D** erklären bei Patienten mit CKD bzw. ESRD. Man nahm lange an, dass die abnehmende renale Masse und somit verminderte alpha-1-Hydroxylase-Aktivität zur Abnahme des Calcitriols führt. Mittlerweile muss man jedoch annehmen, dass die ansteigende FGF 23-Konzentration den primären pathophysiologischen Mechanismus darstellt. Möglicherweise ist sogar die isolierte Post-Transplantationshypophosphatämie nicht einem "tertiären Hyperparathyreoidismus", sondern eher einem "tertiären FGF 23-Exzess" zuzuschreiben mit einer Verzögerung des Anstiegs der Calcitriolproduktion durch weiterhin erhöhte FGF 23-Werte nach Nierentransplantation.

FGF 23 könnte sehr viel früher als Phosphat eine **renale Störung des Kalzium-Phosphat-Haushaltes** anzeigen und sich somit als Biomarker bei CKD etablieren, da der Serumphosphatwert bei Progression der CKD lange im Normbereich bleibt. Trotzdem ist eine Phosphatrestriktion und ggf. Gabe von Phosphatbindern schon in einem früheren Stadium der CKD möglicherweise ratsam. Bevor das klinische Realität wird, sind laut Wolf jedoch Placebo-kontrollierte randomisierte Patientenstudien notwendig.

Zudem scheint FGF 23 eine Progression der CKD an sich und die assoziierte Mortalität besser voraussagen als z.B. Phosphat, dies bezieht sich wahrscheinlich insbesondere auf die insgesamt bei CKD-Patienten extrem erhöhte kardiovaskuläre Mortalität.<sup>147</sup>

Gutierrez et al. konnten eine Assoziation zwischen FGF 23 und **linksventrikulärer Hypertrophie** zeigen. 162 Probanden mit CKD und 58 Probanden ohne CKD wurden u.a. echokardiografisch untersucht. In einer nach mehreren Variablen angepassten Regressionanalyse zeigte sich, dass höhere Konzentrationen an FGF 23 unabhängig mit einem höheren linksventrikulären Masseindex einhergingen und einem höheren Risiko für linksventrikuläre Hypertrophie. Diese Assoziationen wurden noch verstärkt durch Wegnahme der Patienten ohne CKD. Erhöhte Konzentrationen von FGF 23 waren nicht signifikant assoziiert mit dem Risiko für exzentrische Hypertrophie, waren jedoch signifikant assoziiert mit dem Risiko für eine **konzentrische Hypertrophie**. Die Autoren führen die Möglichkeit an, dass gerade bei sehr hohen FGF23-Konzentrationen eine nicht-selektive Bindung von FGF 23 beispielsweise an den FGF-Rezeptor-1 auf adulten Myokardzellen zu einer Hypertrophie und ggf. interstitiellen Fibrose führen könnte.<sup>148</sup>

Die Ausführungen von Gutierrez et al. wurden durch Faul et al. untermauert. In einer mehrteiligen Untersuchung befassten sich 2011 Faul et al. mit dem Zusammenhang zwischen FGF 23 und der linksventrikulären Hypertrophie. Im epidemiologisch orientierten Teil der Arbeit untersuchten sie Probanden der „CRIC“-Kohorte, welche ein Jahr später echokardiografiert wurden (n= 3070). Die mediane berechnete GFR der Probanden betrug 42 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Der mediane FGF 23-Wert war mehr als dreifach höher als in früheren Studien mit vornehmlich nierengesunden Probanden. Sie fanden

eine robuste Assoziation zwischen höheren FGF 23-Werten und stärkerer linksventrikulärer Hypertrophie. Außerdem berechneten sie, dass erhöhte FGF 23-Konzentrationen mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie in der Zukunft einhergingen.

Im experimentellen Teil konnten sie mithilfe etablierter biochemischer Methoden (wie zum Beispiel Zellkultur, Immunzytochemie, Immunoblotting und Real-Time-PCR) Zusammenhänge zwischen FGF 23 und **Myokardhypertrophie** feststellen. So postulierten sie, dass FGF 23 in isolierten neonatalen Kardiomyozyten Hypertrophie und ein prohypertrophes Genprogramm auslösen kann. Sie postulieren weiter, dass die durch FGF 23 ausgelöste Hypertrophie FGF-Rezeptor-abhängig, jedoch nicht Klotho-abhängig ist. Klotho ist bekannterweise ein Ko-Faktor für FGF 23 in der Niere und Nebenschilddrüsenzellen, wird jedoch auf Kardiomyozyten nicht exprimiert. Zudem zeigten sie, dass sowohl die direkte Einspritzung von FGF 23 in Rattenherzen als auch die intravenöse Applikation von FGF 23 bei Ratten eine linksventrikuläre Hypertrophie auslösen kann. Weiterhin fanden sie, dass in einem Tiermodell konstitutiv erhöhter FGF 23-Konzentration (Klotho-Knockout-Maus: resistent gegenüber dem phosphaturischen Effekt des FGF 23, kompensatorische Erhöhung der FGF 23-Konzentration) ebenfalls eine linksventrikuläre Hypertrophie entsteht. Außerdem sahen sie an Modellratten für CKD (5/6-nephrektomierte Ratten, entwickeln hohe FGF 23-Werte, starke Hypertonie und linksventrikuläre Hypertrophie), dass bei Zugabe von einem FGF-Rezeptor-Inhibitor eine abgeschwächte linksventrikuläre Hypertrophie auftrat. Somit gibt es einen Hinweis darauf, dass bei CKD-Modellratten die Blockade der FGF-Signalkette zu einer abgeschwächten linksventrikulären Hypertrophie führt bei jedoch gleichem Ausmaß der Niereninsuffizienz und der arteriellen Hypertonie. Die Hypothese der Autoren lautet also, dass FGF 23 an kardialen FGF-Rezeptoren binden kann und zwar insbesondere bei hohen FGF 23-Konzentrationen und niedriger Klotho-Expression (kardiotoxische Situation bei Patienten mit CKD). Sie benennen den PLC- $\gamma$ -Calcineurin-NFAT-Signalweg, welcher durch Cyclosporin A hemmbar ist, als wichtigen durch FGF 23 an den Kardiomyozyten ausgelösten Weg. Dieser ist der klassische Signalweg der pathologischen linksventrikulären Hypertrophie. Die Autoren schlagen vor, dass in der Zukunft eine Placebo-kontrollierte randomisierte Studien durchgeführt werden sollten, um festzustellen, ob die diätetische Restriktion von Phosphat, Gabe von Phosphatbindern oder die Gabe von Molekülen, die die Wirkung von FGF 23 blockieren können, zu einer Verzögerung der Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie, kardiovaskulären Erkrankungen und der Verbesserung des Überlebens von CKD-Patienten führen könnten.<sup>149</sup>

Wie bereits eingangs erwähnt, ist FGF 23 wohl als Prädiktor der Progression der Niereninsuffizienz und auch als Mortalitätsprädiktor geeignet. So führten erneut Gutiérrez et al. zum Beispiel eine "Nested Case-Control"-Studie durch, indem sie 10.044 Patienten einer prospektiven Kohortenstudie, welche mit Hämodialysetherapie begannen, als Grundlage nahmen und davon 200 Todesfälle und 200 Kontrollen in einer Fall-Kontroll-Berechnung verglichen. Von diesen Probanden verglichen sie die FGF 23-Konzentrationen zu Dialysebeginn. Die medianen Werte der C-terminalen FGF 23-Konzentrationen waren signifikant höher bei den Fällen. Zudem stellten höhere FGF 23-Werte ein monoton ansteigendes Mortalitätsrisiko dar sowohl in einer kontinuierlichen Darstellung als auch in einer nach Quartilen aufgespaltenen Darstellung.<sup>150</sup>

Isakova et al. untersuchten ebenfalls die „CRIC“-Kohorte (3.879 Probanden) mit CKD-Stadien 2 bis 4 auf Todesfälle aller Art und Progression zur ESRD. Das mediane Follow-up betrug 3,5 Jahre, in welchem 266 Probanden starben und 410 eine ESRD erreichten. In einer nach Störfaktoren angepassten Berechnung zeigte sich der FGF 23-Wert als unabhängiger Risikofaktor für Mortalität. Außerdem waren höhere FGF 23-Werte in einem berechneten GFR-Bereich von 30 bis 44 mL/min/1,73m<sup>2</sup> unabhängig assoziiert mit einem erhöhten Risiko der Progression zur ESRD. Die medianen FGF 23-Konzentrationen in der untersuchten Kohorte waren zudem mehr als dreifach höher als die medianen Werte einer Kohorte mit niedriger Prävalenz an CKD. Eine erhöhte renale Phosphatausscheidung, welche den physiologischen Effekt des FGF 23 auf die Niere darstellt, war nicht mit Mortalität assoziiert. Außerdem war FGF 23 stärker mit der Mortalität assoziiert als andere Mineralmetaboliten. Dieser Effekt wurde weder gestört noch verändert durch Phosphat oder Parathormon. Die Autoren schließen daraus, dass es eine weiterreichende Kausalität zwischen FGF 23 und Mortalität geben muss als nur Auswirkungen auf den Mineralhaushalt. <sup>151</sup>

HD-Patienten erhalten in der Praxis häufig intravenöse Eisengaben. Hierbei ist es wichtig zu wissen, dass es Hinweise darauf gibt, dass i.v.-Eisengaben zu einem Abfall der Phosphatkonzentration im Blut führen. Dies kann einhergehen mit Abfall der renalen Phosphatrückresorption, einem Abfall des 1,25-OH-Vitamin-D und einem Anstieg der Konzentration des FGF 23. <sup>152</sup>

Das bis hierher als Ko-Faktor für FGF 23 beschriebene Klotho-Molekül hat noch weitere Funktionen. Klotho ist ein einfach durch die Zellmembran ziehendes Transmembranprotein, welches mit den Beta-Glucuronidasen verwandt ist. Es hat ein großes aminotermiales extrazelluläres Ende und ein kleines intrazelluläres Carboxy-Ende. Es existiert in mindestens zwei Formen nämlich: membrangebunden und sezerniert. Die membrangebundene Form interagiert mit FGF-Rezeptoren (insbesondere FGF-Rezeptor 1) und hat dann eine hohe Affinität für FGF 23. So aktiviert es für eine Phosphatausscheidung im Urin, eine verminderte Produktion von 1,25-OH-Vitamin-D<sub>3</sub> und inhibiert die Parathormonsekretion wie bereits erörtert. Sezerniertes Klotho hingegen entsteht durch Spaltung des Gesamtproteins durch Sekretasen und fungiert als humoraler Faktor an verschiedenen Ionenkanälen und Transportern und interagiert auch mit Insulinsignalwegen. Es erhöht die Stickstoffmonoxidproduktion des Endothels und hat so einen protektiven Effekt auf dieses. <sup>143</sup>

Die Inaktivierung des Klotho-Genes verursacht ernsthafte systemische Erkrankungen, die dem menschlichen Alterungsprozess ähneln wie zum Beispiel Atherosklerose, diffuse vaskuläre Kalzifikationen und eine verkürzte Lebenszeit. Die Expression des Klotho-Genes ist im Alter vermindert, was zur Zunahme kardiovaskulärer Erkrankungen im Alter beitragen kann. Ursprünglich wurde das Klotho-Gen auch als ein die Alterung supprimierendes Gen identifiziert. <sup>143</sup>

In Bezug auf PD-Patienten ergeben sich sehr ähnliche Zusammenhänge. Yamada et al. untersuchten 56 PD-Patienten. Diese unterteilten sie in Patienten mit Restnierenfunktion (Urinvolumen pro Tag > 100 mL) und Patienten ohne Restnierenfunktion. Sie sahen, dass Patienten mit Restnierenfunktion eine höhere Urin- und Gesamtphosphatelimination und niedrigere FGF 23- und Phosphatkonzentrationen im Blut hatten als Patienten ohne Restnierenfunktion.

Außerdem fanden sie, dass die Restnierenfunktion ein unabhängiger negativer Prädiktor der Serum-FGF 23-Konzentration ist. Die Autoren merken an, dass FGF 23-Produktion in Antwort auf Phosphat-Belastungen steigt. Man meint, dass dadurch nicht nur die renale Phosphatelimination sondern auch die peritoneale gefördert wird. In der Untersuchung von Yamada et al. war jedoch die peritoneale Phosphat-Clearance signifikant geringer bei Patienten mit Restnierenfunktion als die peritoneale Phosphat-Clearance bei Patienten ohne Restnierenfunktion. Dies könnte natürlich einen kompensatorischen Effekt darstellen. Die Autoren merken an, dass die Erhaltung der Restnierenfunktion bei PD-Patienten von großer Bedeutung ist.<sup>153</sup>

Isakova et al. untersuchten ebenfalls PD-Patienten (n= 67). Sie kamen in Bezug auf FGF 23 zu ähnlichen Ergebnissen, nämlich dass ein hohes FGF 23 verknüpft ist mit höherem Serumphosphat, Verlust der Restnierenfunktion, längerer Gesamtdialysedauer und geringerer Phosphatclearance. Zusätzlich fanden sie noch, dass im Vergleich zu Phosphat und Parathormon das FGF 23 die geringste Intra-Subjekt-Variabilität hatte, also der stabilste Parameter unter den dreien war.<sup>154</sup> Sarmiento-Dias et al. sahen auch bei PD-Patienten (n= 48) einen Zusammenhang zwischen höherem linksventrikulären Masseindex und erhöhten FGF 23-Konzentrationen.<sup>155</sup>

Interessanterweise gibt es nicht nur Untersuchungen zu erhöhten FGF 23-Werten sondern auch zu erniedrigten FGF 23-Werten. So evaluierten Mizuiri et al. 332 japanische Hämodialysepatienten. Sie fanden bei Patienten mit FGF 23-Werten im unteren Quartil die niedrigsten Werte für den BMI, die normalisierte Proteinkatabolismus-Rate, den "Geriatric Nutritional Risk Index", Albumin, Creatinin, Phosphat, Kalzium, Kalzium-Phosphat-Produkt und intaktes Parathormon. Sie schließen daraus, dass besonders geringe FGF 23-Werte eine Malnutrition anzeigen könnten. Die Patienten im untersten FGF 23-Quartil hatten auch das höchste Alter, die kürzeste Zeit an der Dialyse und die geringsten Dosen an aktivem Vitamin D und Phosphatbindern.<sup>156</sup>

Die derzeit schlüssigste Applikation ist wohl die von Wolf beschriebene Nutzung als Progressions- bzw. Mortalitätsmarker bei CKD. Sowohl das C-terminale als auch das intakte FGF 23 können nach Anpassung für Alter, Geschlecht, GFR, Proteinurie und Serumwerten für Kalzium, Phosphat und Parathormon die Progression einer CKD vorhersagen.<sup>157</sup> Laut Schnedl et al. untermauern verschiedene, groß angelegte Studien von Patienten mit ESRD FGF 23 als starken und unabhängigen Mortalitätsprädiktor.<sup>144</sup>

In einer Untersuchung von 67 US-Veteranen mit CKD aufgrund von Diabetes mellitus konnte die Plasmakonzentration von C-terminalem FGF 23 als Prädiktor für den kombinierten Endpunkt von ESRD oder Tod benannt werden. Zudem zeigte sich eine direkte Assoziation von C-terminalem Urin-FGF 23 und der Progression der CKD, welche nach der (negativen) Steigung der berechneten GFR beurteilt wurde.<sup>158</sup>

## 6.) Ergebnisse

### 6.1) Studienergebnisse in Bezug auf die gesamte Kohorte

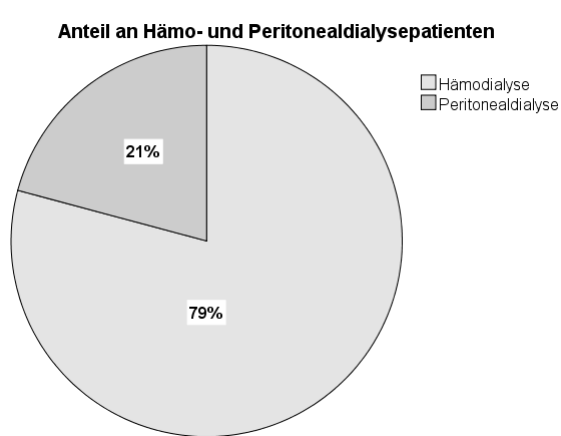


Abb. 1

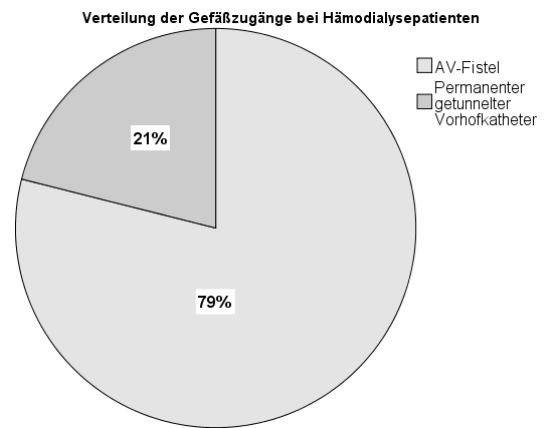
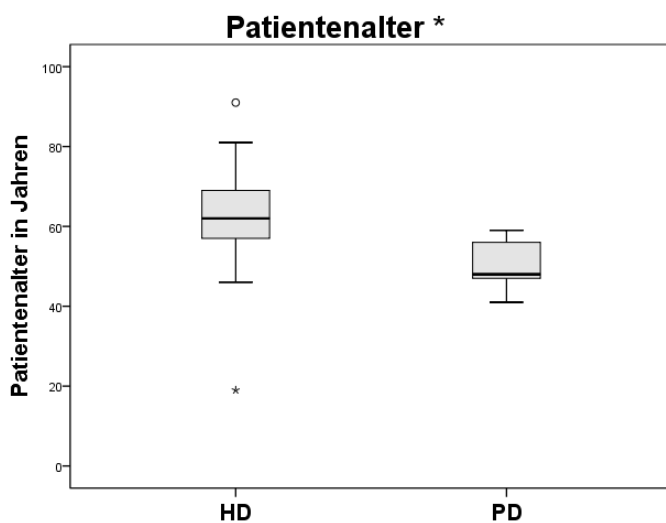


Abb. 2

Die Gesamtkohorte der Hämo- und Peritonealdialysepatienten bestand aus mehr männlichen ( $n = 17$ ) als weiblichen Patienten ( $n = 7$ ), demnach waren es ca. 30 % Frauen und 70 % Männer. Von den HD-Patienten waren fünf Frauen und 14 Männer, von den PD-Patienten waren zwei Frauen und drei Männer. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Geschlechterverteilung zwischen der HD- und PD-Gruppe. Die Grunddaten der gesamten Kohorte sind zusammengefasst in Tabelle 2 im Anhang (S. 100-101).

Die mittlere Gesamtdialysedauer war in unserer Kohorte 62,9 Monate mit einer großen Standardabweichung (SD) von 57,8 Monaten. Bei den HD-Patienten war die mittlere Dialysedauer 74,5 Monate (SD:  $\pm 59,5$ ) und bei den PD-Patienten 18,6 Monate (SD:  $\pm 13,4$ ). Das **Patientenalter** war im Trend unterschiedlich. Die PD-Patienten unserer Kohorte waren jünger als die HD-Patienten (HD: 62,1 Jahre  $\pm 15,3$ , PD: 50,2 Jahre  $\pm 7,3$ ,  $p = 0,108$ ,  $n = 24$ ).



\* Nicht statistisch signifikant, Trend auf dem Level von  $p < 0,15$

Abb. 3

Mit einem mittleren Wert des CRP von 8,47 mg/L ( $\pm 20,2$ ) lag unsere Kohorte etwas über dem von Carrero et al. beschriebenen mittleren CRP bei europäischen Dialysepatienten von 7-8 mg/L. Der mittlere Hämoglobinwert lag bei 7,57 mmol/L ( $\pm 0,84$ ), das ist über dem von Panichi et al. festgestellten Cut-off von 6,83 mmol/L für höhere Mortalität.

Die HD-Patienten waren mit einem mittleren Shuntvolumen von 1,46 L/min ( $\pm 0,65$ ) deutlich über dem von Scholz empfohlenen Wert von 0,3 L/min und auch über dem von Bandyk empfohlenen Fluss von mindestens 0,6 L/min.

Vier unserer Patienten waren absolut arrhythmisch im EKG (16,7 %), alle PD-Patienten waren im Sinusrhythmus. Tsagalis et al. fanden in ihrer Untersuchung von 574 HD-Patienten eine Prävalenz von ca. 23 % an Vorhofflimmern. Nur die HD-Patienten betrachtend, ist die Prävalenz von Vorhofflimmern in unserer Kohorte 21 %, also sehr nahe an dem von Tsagalis et al. festgestelltem Wert.

Die von Wizemann et al. vorgeschlagene relative Überwässerung, berechnet aus „Overhydration“ dividiert durch das extrazelluläre Wasser, betrug in unserer Gesamtkohorte 8 % ( $\pm 16$ ). Das wäre unter dem von Wizemann et al. gewählten Cut-off von 15 % als Prädiktor für Mortalität. Onofriescu et al. hatten hingegen 17,4 % als besseren Cut-off für das Mortalitätsrisiko beschrieben. Die relative Überwässerung der PD-Patienten betrug 19, 15, 16, 4, 17 und 32 %. Hier sind also z.T. deutliche Überschreitungen vorhanden. Bei den HD-Patienten zeigen sich jedoch post-dialytisch einige Hypohydratationen von - 19, - 1, - 20, - 2, - 12 und - 10 %, wie auch einige hohe relative Überwässerungen von 49 und 25 % beispielsweise. Die HD-Patienten hatten eine relative Überwässerung im Mittel von 6 % ( $\pm 17$ ), die PD-Patienten im Mittel von 17 % ( $\pm 10$ ). Statistisch signifikant war der Unterschied jedoch nicht.

In unserer Kohorte hatten 66,7% (16 Patienten, davon 3 PD-Patienten) klinische Zeichen der Herzinsuffizienz, wie z.B. Luftnot bei Belastung, Unterschenkelödeme oder grobblasige Rasselgeräusche pulmonal. Rund 21 Prozent der Probanden (5 Patienten, davon 2 PD-Patienten) zeigten keine solchen Zeichen, bei 12,5 % (3 Patienten) war eine eindeutige klinische Evaluation nicht möglich, z.B. weil nach einer Extremitäten-Operation keine körperliche Belastung möglich war. Zwischen den Gruppen (HD-versus PD-Patienten) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

In der Evaluation nach (modifizierten) NYHA-Kriterien hatten in unserer Kohorte 20,8 % Stadium I, 8,3% Stadium II, 29,2 % Stadium II-(III), 12,5% Stadium II-III, 8,3% Stadium III, 0% Stadium IV und 20,8% waren nicht evaluierbar, wiederum weil z.B. keine körperliche Belastung vorgenommen wird. Der Medianwert war somit Stadium II-(III) (25. Perzentile: Stadium I, 75. Perzentile: Stadium II-III). Es wurde sich im Rahmen der fachärztlich-nephrologischen Evaluation zur Aufzeichnung von Zwischenstadien entschieden wie z.B. Stadium II-(III) und Stadium II-III, was dazu beiträgt, die Studienkohorte besser zu diskriminieren, jedoch eine Vergleichbarkeit mit der „traditionellen“ Anwendung des NYHA-Bewertungssystems erschwert. Unter Gebrauch der o.g. Stadien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen HD- und PD-Patienten.

Wenn man unsere Kohorte nach der von Chawla et al. vorgeschlagenen Klassifikation auswertet, so wäre ja der erste Schritt die echokardiografische Einordnung, ob eine strukturelle oder funktionelle Herzerkrankung vorliegt (Tabelle 1). Allerdings sind die



Kriterien (1) „linksventrikulärer Masseindex“, (2) „linksventrikulärer Volumenindex“ und (8) „regionale Wandbewegungsstörungen“ nicht bestimmt worden in unseren Untersuchungen. Kriterium (6) „rechtsventrikuläre Dysfunktion“ (z.B. „TAPSE“) wurde nur inkonstant bestimmt. Da laut Chawla et al. nur ein Kriterium zutreffen muss, ordnen wir die Kohorte dennoch ein. Man sieht, dass 13 der 19 HD-Patienten das Kriterium für eine strukturelle Herzerkrankung vor und nach Dialyse erfüllen, wobei bei drei Patienten keine (vollständigen) echokardiografischen Daten vorlagen. Bei „Patient 10“ hätte die Entscheidung *vor* Dialyse zugetroffen, *nach* Dialyse jedoch nicht mehr, da sich sowohl der linksatriale Volumenindex als auch der Grad diastolischen Dysfunktion (sogar von Grad  $\geq 2$  auf keine diastolische Dysfunktion) so weit besserten, dass sie nicht mehr über dem Cut-off lagen. Sicherlich haben wir nicht alle echokardiografischen Aspekte untersucht, dennoch sieht man anhand „Patient 10“, dass der Zeitpunkt der Echokardiografie einen Einfluss auf die Entscheidung hat, ob eine strukturelle Herzerkrankung vorliegt. Dazu machen Chawla et al. nur die Angabe, dass eine „Standardisierung der Aufzeichnung und Dokumentation“<sup>3</sup> von echokardiografischen Parametern „imperativ“ sei. Doch zum Umstand, *wann* genau die Echokardiografie durchgeführt werden soll, welche ja die „Eintrittskarte“ zu dem Evaluierungsverfahren von Chawla et al. darstellt, wird keine eindeutige Angabe gemacht.

Einer der fünf PD-Patienten wird als strukturell herzkrank klassifiziert aufgrund eines linksatrialen Volumenindex von ca. 44 mL/m<sup>2</sup>. Man sieht in unserer Kohorte, dass die Cut-off-Werte am häufigsten durch den linksatrialen Volumenindex und/oder die diastolische Dysfunktion erreicht wurden. Die Einordnung der diastolischen Dysfunktion erfolgte nach der vorgeschlagenen Vorgehensweise von Nagueh et al.<sup>83</sup> Bei einem E/E'-Verhältnis von  $> 15$  liegen mit hoher Wahrscheinlichkeit erhöhte Füllungsdrücke, also eine diastolische Dysfunktion vor. Dies hatten acht HD-Patienten vor Dialyse und fünf nach Dialyse, jedoch keiner der PD-Patienten. Vor und nach Dialyse fehlen bei den HD-Patienten jedoch jeweils vier Werte.

Danach würde die Luftnotanamnese folgen, welche in unserer Kohorte nur vor Dialyse vorgenommen wurde. Ein Ausschluss einer pulmonalen Erkrankung liegt in unserer Untersuchung nicht vor.

Die Kriterien für das Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung ohne Cut-off-Werte zur Erinnerung:

- (1) **Linksventrikuläre (LV) Hypertrophie**
- (2) **Erhöhter LV-Volumen-Index**
- (3) **Linksatriale Vergrößerung**
- (4) **Diastolische Dysfunktion**
- (5) **Moderate bis schwergradige Mitral- oder Aortenklappenerkrankung**
- (6) **Rechtsventrikuläre Dysfunktion**
- (7) **Verminderte LV-Ejektionsfraktion**
- (8) **Regionale Wandbewegungsstörungen des LV**

## Auswertung unserer Kohorte nach Chawla et al.

Patient	Dialyse-modalität	Strukturelle Herzerkrankung?	Kriterien?	Bemerkung
1	Vor HD	Ja	(3), (4)	
	Nach HD	Ja	(3), (4)	
2	Vor HD	Ja	(3), (4)	
	Nach HD	Ja	(3), (4)	
3	Vor HD	Ja	(3), (4), (6)	
	Nach HD	Ja	(3), (4), (6)	
4	Vor HD	Ja	(3), (4), (5)	
	Nach HD	Ja	(3), (4), (5)	
5	Vor HD	Ja	(3), (4), (5)	
	Nach HD	Ja	(3), (4), (5)	
6	Vor HD	Ja	(3), (4), (5)	
	Nach HD	Ja	(3), (4), (5)	
7	HD	-		Kein Schallfenster apikal
8	Vor HD	Ja	(3), (4), (7)	
	Nach HD	Ja	(3), (6), (7)	
9	HD	-		Kein Schallfenster
10	Vor HD	Ja	(3), (4)	
	Nach HD	Nein		
11	Vor HD	Ja	(3), (4), (5)	
	Nach HD	Ja	(3), (5)	
12	Vor HD	Ja	(3), (4), (5)	Z.n. Aortenklappenersatz
	Nach HD	Ja	(3), (5), (7)	Kein Wert für (4), Z.n. Aortenklappenersatz
13	Vor HD	Nein		
	Nach HD	Nein		
14	HD	-		Echo abgelehnt
15	Vor HD	Ja	(3), (5)	Kein Wert für (4)
	Nach HD	Ja	(3), (5)	Kein Wert für (4)
16	Vor HD	Ja	(3), (4), (5), (7)	
	Nach HD	Ja	(3), (4), (5), (7)	
17	Vor HD	Ja	(3), (4)	
	Nach HD	Ja	(3), (7)	Kein Wert für (4)
18	Vor HD	Ja	(3), (4), (6), (5)	Z.n. Aortenklappenersatz
	Nach HD	Ja	(3), (4), (5)	Z.n. Aortenklappenersatz
19	PD	Nein		
20	PD	Nein		
21	PD	Nein		
22	PD	Nein		
23	PD	Ja	(3)	
24	Vor HD	Nein		
	Nach HD	Nein		

Tabelle 1

Insgesamt ist der Ansatz von Chawla et al. gut durchdacht und stellt sicherlich eine mögliche Grundlage bei Ausweitung der vorliegenden Pilotstudie dar.

Einen laut Shizuku et al. mit signifikant geringerer 7-Jahren-Überlebensrate assoziierten LA-Index von über 32 mL/m<sup>2</sup> hatten 13 HD-Patienten vor Dialyse (bei vier

fehlenden Werten) und 14 HD-Patienten nach Dialyse (bei drei fehlenden Werten). Von den PD-Patienten war ein LA-Index  $> 32 \text{ mL/m}^2$  bei einem fehlenden Wert.

Wenn man bei Frauen ab 460 ms und Männern ab 440 ms QTc-Dauer nach Bazett im EKG wie Nie et al. als verlängert ansieht, so waren in unserer Kohorte alle Patientinnen alle im Normbereich. Von den Männern hatten drei eine QTc-Verlängerung, davon waren zwei HD-Patienten und einer PD-Patient. Bei sechs Patienten war die QTc-Zeit nicht bestimmbar.

## 6.2) Vergleich zwischen Hämo- und Peritonealdialyse

Im Rahmen des Vergleiches der Gruppen Hämo- versus Peritonealdialyse wurden alle Parameter untersucht. Man führe sich zum besseren Verständnis noch einmal vor Augen, dass einige Laborwerte (CK, CK-MB, TropT und NT-proBNP) und die echokardiografische Untersuchung bei den HD-Patienten vor und nach Dialyse durchgeführt wurden, wohingegen bei den PD-Patienten immer nur eine Blutentnahme und eine echokardiografische Untersuchung durchgeführt wurde. Die Grunddaten aufgeteilt nach Hämo- und Peritonealdialyse sind zusammengefasst in Tabelle 3 im Anhang (S. 102), die zusammengefassten statistischen Untersuchungen in Tabelle 5 im Anhang (S. 104-105).

### 6.2.1) Bioimpedanzanalyse

Es sind 17 HD-Patienten und 5 PD-Patienten untersucht worden, die HD-Patienten nach Dialysetherapie. Beim Gesamtkörperwasser und der Überwässerung oder „Overhydration“ ist zu beachten, dass das Vorhandensein von zwei Liter Peritonealflüssigkeit bei den PD-Patienten einen Einfluss haben könnte. Statistisch signifikant unterschiedlich zwischen HD- und PD-Patienten waren: das **Gesamtkörperwasser** (HD:  $37,4 \text{ L} \pm 6,5$ , PD:  $48,7 \text{ L} \pm 12,1$ ,  $p = 0,011$ ), das **intrazelluläres Wasser** (HD:  $19,8 \text{ L} \pm 4,3$ , PD:  $25,3 \text{ L} \pm 6,5$ ,  $p = 0,036$ ) und die **Körperzellmasse** (HD:  $22,02 \text{ kg} \pm 7,5$ , PD:  $31,3 \text{ kg} \pm 11,1$ ,  $p = 0,039$ ). Sie waren alle drei höher bei den PD-Patienten. Als Trend ließ sich der „**Lean Tissue Index**“ (HD:  $13,6 \text{ kg/m}^2 \pm 3,3$ , PD:  $16,3 \text{ kg/m}^2 \pm 4,0$ ,  $p = 0,13$ ) finden, dieser war höher in der PD-Gruppe. Dieser Trend entspricht den Ergebnissen von van Biesen et al.. Die „**Overhydration**“ war im Trend höher bei den PD-Patienten (HD:  $1,23 \text{ L} \pm 3,4$ , PD:  $4,3 \pm 1,45$ ,  $p = 0,092$ ). Van Biesen et al. sahen ebenfalls eine höhere Überwässerung bei ihren PD-Patienten, als sie die Bioimpedanzmessungen der HD-Patienten vor und nach Dialyse mittelten. Nutzt man jedoch eine um 2 Liter Peritonealflüssigkeit nach unten korrigierte „Overhydration“ bei den PD-Patienten, so war der Trend nicht mehr nachweisbar (HD:  $1,23 \text{ L} \pm 3,4$ , PD:  $2,8 \pm 3,04$ ,  $p = 0,366$ ). Das intrazelluläre Wasser ist signifikant geringer bei den HD-Patienten. Dies ist ggf. durch die Durchführung der Bioimpedanzmessung nach Hämodialyse zu erklären. Es könnte darauf hindeuten, dass HD-Patienten nach der Behandlung eher intrazellulär dehydriert sind. Im Trend zeigen sich die PD-Patienten überwässerter, allerdings nur bei den ursprünglichen Werten. Korrigiert man die „Overhydration“ nach unten, verschwindet der Unterschied. Man vergleicht hier auch die PD-Patienten mit den HD-Patienten nach Dialyse. Da haben letztere die geringste „Overhydration“ überhaupt im Hinblick auf die Periodizität ihres Wasserhaushaltes. Die signifikant höhere Körperzellmasse bei PD-Patienten könnte auf eine bessere metabolische Situation bei den PD-Patienten deuten und zeigt sich im Einklang mit dem Trend des „Lean Tissue Index“. Es könnte aber auch

bedeuten, dass die PD-Patienten einfach aktiver und jünger sind und so mehr Muskelmasse haben. Insgesamt fallen die großen Standardabweichungen auf, welche unter anderem durch die geringe Fallzahl erklärlich sind.

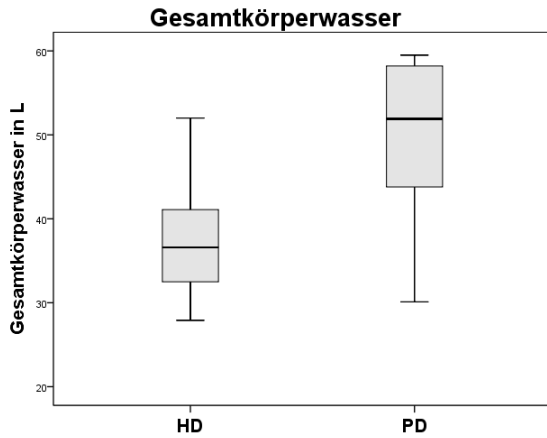


Abb. 4

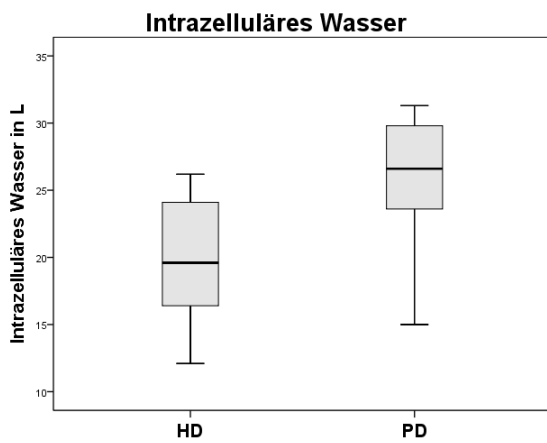


Abb. 5

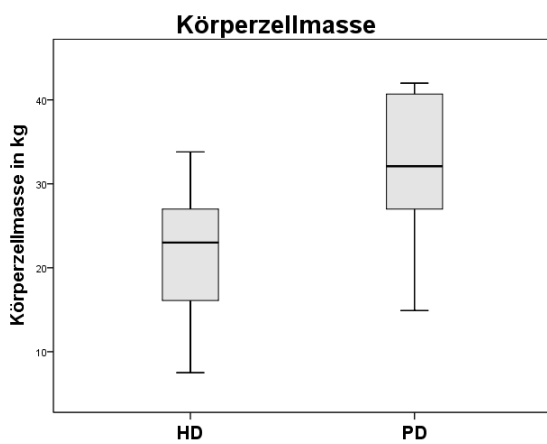


Abb. 6

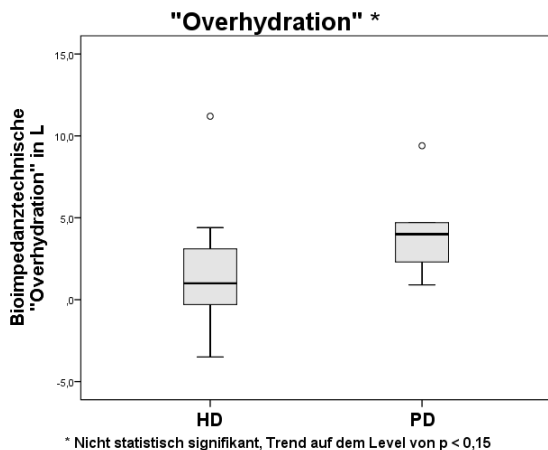


Abb. 7

### 6.2.2) Kleines Blutbild

Das kleine Blutbild ist als ein Stabilitätsparameter gewählt worden. Nur ein Patient hatte eine Leukozytenerhöhung, sonst war die Leukozytenzahl im Normbereich (Mittelwert:  $6 \times 10^9/L \pm 2,2$ ). Das Hämoglobin war im Mittel erniedrigt, zeigte aber keine wirklichen „Ausreißer“ nach oben oder unten, was auch die relativ kleine Standardabweichung zeigt ( $7,6 \text{ mmol/L} \pm 0,84$ ). Grundlegend unterstützen die Blutbilder den Umstand, stabile Dialysepatienten eingeschlossen zu haben. Es zeigten sich jedoch auch Unterschiede zwischen HD- und PD-Patienten und zwar bei den Erythrozyten. Das **MCV** war bei den PD-Patienten signifikant kleiner (HD:  $97 \text{ fL} \pm 7,3$ , PD:  $88,5 \text{ fL} \pm 4$ ,  $p = 0,023$ ,  $n = 23$ ). Ein Trend zeigte sich bei der **Erythrozytenzahl**, diese war geringer bei den HD-Patienten (HD:  $3,9 \times 10^{12}/L \pm 0,51$ , PD:  $4,3 \times 10^{12}/L \pm 0,34$ ,  $p = 0,079$ ). Im Trend war das **MCH** größer bei den HD-Patienten (HD:  $1,99 \text{ fmol} \pm 0,16$ , PD:  $1,81 \text{ fmol} \pm 0,98$ ,  $p = 0,062$ ,  $n = 23$ ). Dies würde darauf hindeuten, dass die PD-Patienten unserer Kohorte mikrozytärere und hypochromere Erythrozyten bei jedoch höherer Gesamterythrozytenzahl im Vergleich zu den HD-Patienten hatten. Es könnte natürlich sein, dass die HD-Patienten mehr zirkuläre erythrozytäre Defekte haben<sup>131</sup> und die Erythrozyten schneller abgebaut werden. Der Befund bei den PD-Patienten könnte auf einen Eisenmangel deuten. Letztlich könnte das höhere MCV bei den HD-Patienten auch einen Verlust der wasserlöslichen Vitamine widerspiegeln.

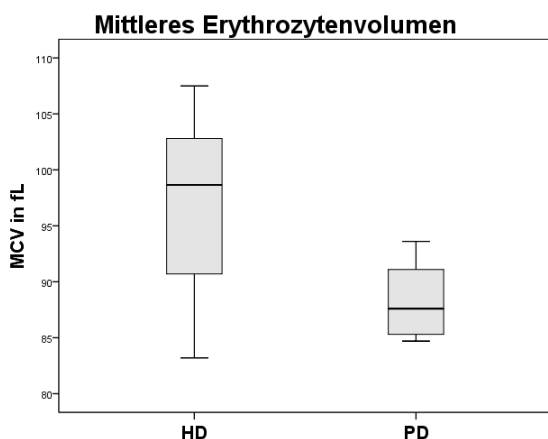


Abb. 8

### 6.2.3) Restliche Laborparameter und allgemeine Daten

Die **Dialysedauer** in Monaten war im Trend und fast statistisch signifikant höher bei den HD- als bei den PD-Patienten (HD: 74,5 Monate  $\pm$  60, PD: 18,6 Monate  $\pm$  13,  $p = 0,052$ ,  $n = 24$ ). Die PD-Patienten waren alle urisch, von den HD-Patienten waren 12 urisch (63 %) und 7 anurisch (37 %). Dieser Umstand erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Die PD-Patienten hatten natürlich alle einen PD-Katheter, bei den HD-Patienten hatten 15 eine AV-Fistel (79 %) und 4 einen permanenten Vorhofkatheter (21 %).

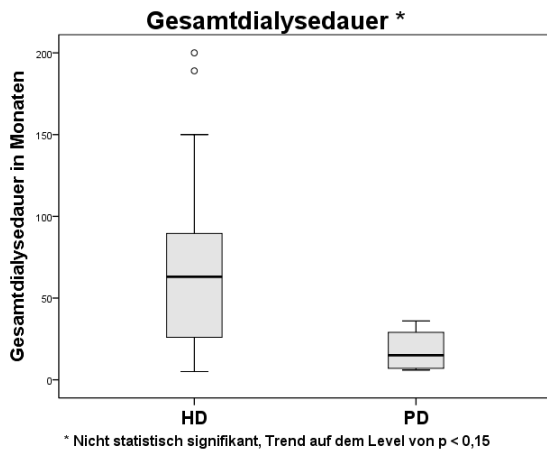


Abb. 9

Im Rahmen der fachärztlich nephrologischen Evaluation wurde das Optimalgewicht vor Dialyse festgelegt. In der Auswertung wurde die **Differenz** gebildet **aus Optimalgewicht und aktuellem Gewicht**, was ja der Hyper- oder Hypohydratation gleichkommt. Diese Differenz oder klinisch bestimmte Überwässerung war im Trend höher bei den PD- als bei den HD-Patienten (HD: 0,62 L  $\pm$  0,27, PD: 1,5 L  $\pm$  1,46,  $p = 0,075$ ,  $n = 24$ ). Der Modalwert für beide Gruppen war 0,5 Liter. Diese Differenz bezieht jedoch nicht mit ein, dass der Nephrologe absichtlich ein geringeres Optimalgewicht bestimmen haben könnte trotz höherer Überwässerung, da er beispielsweise die kardiale Situation so einschätzte, dass eine höhere Ultrafiltration nicht möglich wäre. Die per Bioimpedanzanalyse festgestellte „**Overhydration**“, welche im Übrigen positiv oder negativ sein kann, zeigte einen Trend in dieselbe Richtung (HD: 1,23 L  $\pm$  3,4, PD: 4,26 L  $\pm$  3,2,  $p = 0,092$ ,  $n = 22$ ). Somit stimmen Nephrologe und Bioimpedanzmessung im Trend darüber überein, dass die PD-Patienten unserer Kohorte überwässerter waren als die HD-Patienten.

In Bezug auf das EKG war nur die **QRS-Dauer** im Trend länger bei den HD-Patienten (HD: 94,21 ms  $\pm$  31,5, PD: 80 ms  $\pm$  34,6,  $p = 0,113$ ,  $n = 24$ ). Das kann natürlich ein Hinweis sein auf eine höhere linksventrikuläre Hypertrophie bei den HD-Patienten.<sup>64</sup> Allerdings ist die QRS-Dauer wie bereits erwähnt nur ein grober Marker der inter- und intraventrikulären Synchronität.

Das restliche Labor betreffend zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im **Albumin**, dieses war nämlich niedriger bei den PD-Patienten (HD: 35,5 g/L  $\pm$  3,36, PD: 30,2 g/L  $\pm$  4,19,  $p = 0,012$ ,  $n = 24$ ). Von den Bestimmungen, die bei HD-Patienten vor und nach Dialyse durchgeführt wurden, wurden zunächst die Werte vor Dialyse für die Analyse verwendet. Sinngemäß müsste sich ja vor allem dort ein Unterschied zu den

PD-Patienten feststellen lassen. Es war ein Trend ablesbar in Bezug auf das **NT-proBNP**, nämlich höher bei den HD-Patienten (HD: 14.370 pg/mL  $\pm$  15.460, PD: 3.794 pg/mL  $\pm$  3.526,  $p = 0,088$ ,  $n = 24$ ). Auffallend ist die große Standardabweichung. Interessanterweise verschwindet dieser Trend, wenn man für die HD-Patienten die NT-proBNP-Werte nach Dialyse einsetzt und bei den PD-Patienten wiederum den einzig verfügbaren Wert nutzt (HD: 7.039 pg/mL  $\pm$  8.635, PD: 3.794 pg/mL  $\pm$  3.526,  $n = 24$ ). Das könnte bedeuten, dass die Hyperhydratation bei den HD-Patienten bedeutend besser wird durch die Dialysebehandlung. Somit würde es zu einer geringeren Myokarddehnung kommen und geringerer Sekretion von NT-proBNP. Andererseits könnte das primär renal zu eliminierende NT-proBNP<sup>133</sup> auch vor Dialyse akkumulieren und dann eliminiert werden.

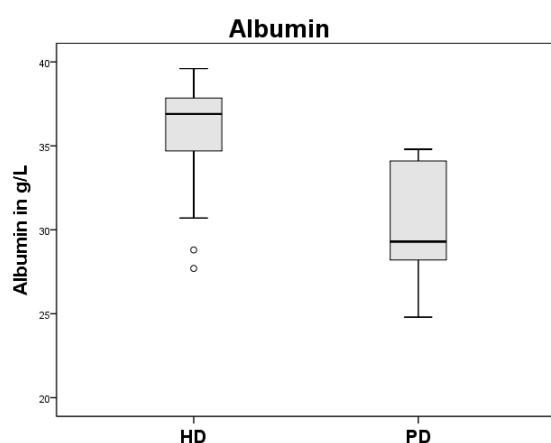
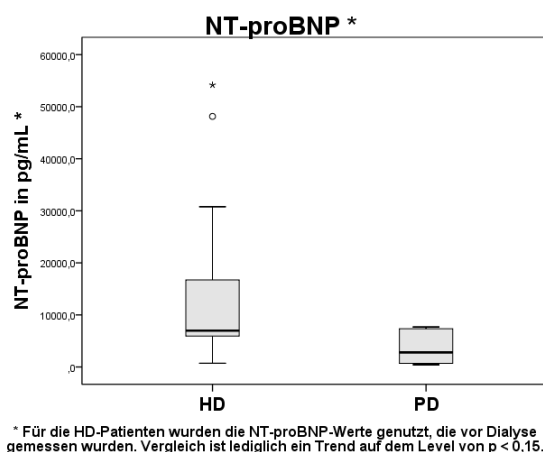


Abb. 10



\* Für die HD-Patienten wurden die NT-proBNP-Werte genutzt, die vor Dialyse gemessen wurden. Vergleich ist lediglich ein Trend auf dem Level von  $p < 0,15$ .

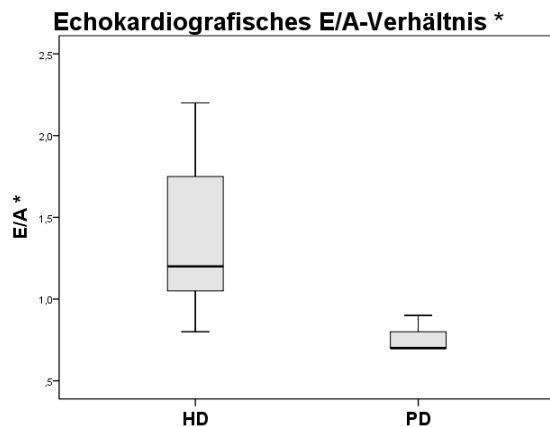
Abb. 11

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede oder Trends für CK, CK-MB, Parathormon, Phosphat, Troponin T, CRP oder FGF 23. In Bezug auf das CRP ist anzugeben, dass es in vier Fällen über 5 mg/L (Referenzbereich  $< 5$  mg/L) war, davon waren drei HD-Patienten (7,52; 12,0 und 6,8 mg/L) und einer PD-Patient (5,3 mg/L). Dieser Stabilitätsparameter ist also in 4 von 24 Fällen leicht überschritten worden. Beim FGF 23 ist zu erwähnen, dass das Labor in 16 Fällen einen Wert von „  $> 1300$ “ und in einem Fall einen Wert von „  $> 1350$ “ KRU/L angab.

#### 6.2.4) Echokardiografie

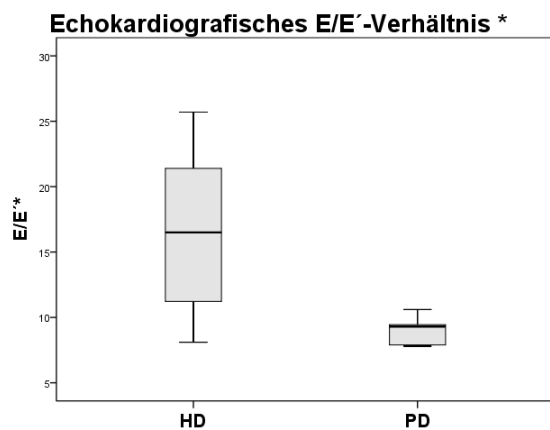
Echokardiografisch gesehen gab es zwischen den Gruppen HD und PD einige statistisch signifikante Unterschiede sowie auch Trends trotz der kleinen Fallzahl. Statistisch signifikante Unterschiede fanden sich vor allem in den Markern der diastolischen Dysfunktion. Der oben beschriebene an der Mitralklappe gemessene Marker **E/A** (vor Dialyse bei HD) war statistisch signifikant höher bei den HD-Patienten (HD:  $1,38 \pm 0,45$ , PD:  $0,75 \pm 0,10$ ,  $p = 0,017$ ,  $n = 16$ ). Diese Beziehung blieb im Trend erhalten im Vergleich E/A nach Dialyse bei HD-Patienten und mit dem einzig verfügbaren Wert bei PD-Patienten (HD:  $1,21 \pm 0,47$ , PD:  $0,75 \pm 0,10$ ,  $p = 0,08$ ,  $n = 16$ ). Auch das Verhältnis **E/E'** (vor Dialyse bei HD) war statistisch signifikant höher bei den HD-Patienten (HD:  $16,1 \pm 5,80$ , PD:  $9,0 \pm 1,17$ ,  $p = 0,015$ ,  $n = 20$ ). Dieser Zusammenhang blieb ebenfalls erhalten im Trend beim Vergleich der Werte nach Dialyse bei HD-Patienten mit den PD-Patienten (HD:  $13,2 \pm 5,78$ , PD:  $9,0 \pm 1,17$ ,  $p =$

0,13, n = 20). In Konkordanz dazu war die **maximale E-Wellen-Geschwindigkeit** vor Dialyse bei den HD-Patienten höher als bei den PD-Patienten (HD: 166 cm/s  $\pm$  40,7, PD: 55 cm/s  $\pm$  14,6, p = 0,005, n = 20), was auch knapp im Trend erhalten blieb im Vergleich der HD-Werte nach Dialyse mit PD (HD: 82 cm/s  $\pm$  36,5, PD: 55 cm/s  $\pm$  14,6, p = 0,14, n = 17). Interessanterweise ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der maximalen A-Wellen-Geschwindigkeit zwischen den Gruppen (HD: 80 cm/s  $\pm$  32, PD: 79 cm/s  $\pm$  11, n = 16), ebenfalls nicht bei HD-Werten nach Dialyse im Vergleich mit PD-Werten (HD: 69 cm/s  $\pm$  18,0, PD: 79 cm/s  $\pm$  11, n = 14). Somit könnte man postulieren, dass sich die statistisch signifikanten Unterschiede der Beziehung E/A zwischen HD und PD vor allem durch den Unterschied in der frühen Einflussgeschwindigkeit (maximalen E-Wellen-Geschwindigkeit) erklären lassen.



\* Für die HD-Patienten wurden die Daten genutzt, die vor Dialyse gewonnen wurden.

Abb. 12



\* Für die HD-Patienten wurden die Daten genutzt, die vor Dialyse gewonnen wurden.

Abb. 13



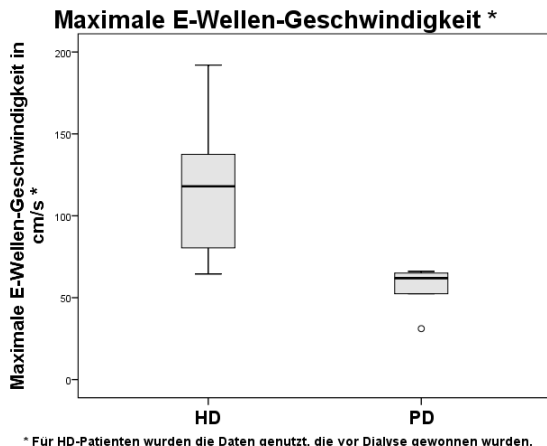
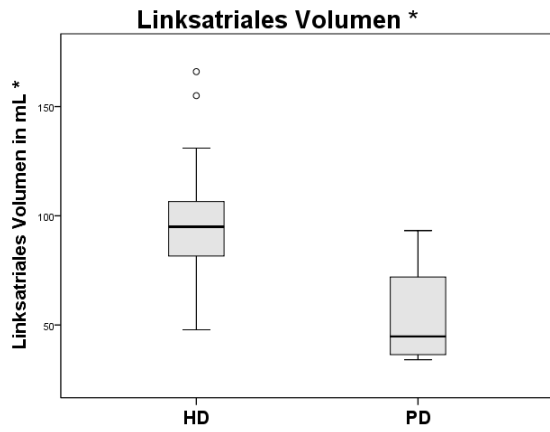


Abb. 14

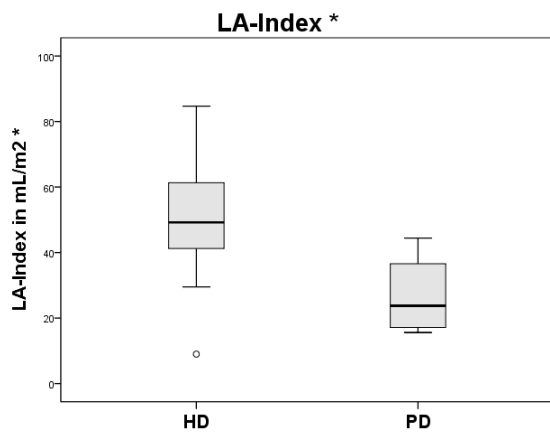
Pathophysiologisch passend dazu war die **E-Wellen-Dezelerationszeit** bei den PD-Patienten im Trend länger als bei den HD-Patienten (vor Dialyse) (HD: 165 ms  $\pm$  54, PD: 226 ms  $\pm$  77,  $p = 0,126$ ,  $n = 13$ ). Dieser Trend blieb knapp erhalten im Vergleich der E-Wellen-Dezelerationszeiten der HD-Patienten nach Dialyse mit denen der PD-Patienten (HD: 163 ms  $\pm$  60, PD: 226 ms  $\pm$  77,  $p = 0,14$ ,  $n = 13$ ). Insbesondere bei der E-Wellen-Dezelerationszeit ist jedoch einschränkend zu bemerken, dass es vor und nach Dialyse jeweils 10 fehlende Werte und bei den PD-Patienten einen fehlenden Wert gab.

Es fanden sich zwei weitere statistisch signifikante Unterschiede zwischen HD und PD, welche pathophysiologisch mit einer diastolischen Dysfunktion in Verbindung stehen können. Das **Volumen des linken Vorhofs (LA)** und selbiges Volumen **auf die Körpergröße normalisiert (LA-Index)** waren größer in der HD-Gruppe (vor Dialyse) gegenüber der PD-Gruppe (**LA**: HD: 98 mL  $\pm$  32 mL, PD: 54 mL  $\pm$  27 mL,  $p = 0,023$ ,  $n = 19$ ; **LA-Index**: HD: 50 mL/m<sup>2</sup>  $\pm$  19, PD: 27 mL/m<sup>2</sup>  $\pm$  13,  $p = 0,032$ ,  $n = 19$ ). Im Vergleich des LA-Volumens nach Dialyse für HD-Patienten mit den Volumina der PD-Patienten ließ sich weiterhin ein Trend in derselben Richtung erkennen (HD: 86 mL  $\pm$  31, PD: 54  $\pm$  27,  $p = 0,77$ ,  $n = 19$ ). In Bezug auf den LA-Index war der Unterschied unter Bezug auf die HD-Daten nach Dialyse sogar weiterhin knapp statistisch signifikant (HD: 46 mL/m<sup>2</sup>  $\pm$  17, PD: 27 mL/m<sup>2</sup>  $\pm$  13,  $p = 0,049$ ,  $n = 19$ ). Hervorzuheben ist zudem, dass es für die LA-Werte vor Dialyse und nach der Dialyse jeweils nur vier fehlende Werte, für die PD-Gruppe nur einen fehlenden Wert gab. Somit zeigt sich, dass in unserer Kohorte die HD-Patienten im Vergleich zu den PD-Patienten insbesondere vor Dialyse größere linksatriale Volumina hatten. Dieser Unterschied war abgeschwächt nach Dialyse im Vergleich zu den PD-Patienten. Laut Ozdogan et al. stehen LA-Index und interdialytische Gewichtszunahme in engem Verhältnis zueinander und können Mortalität vorhersagen.



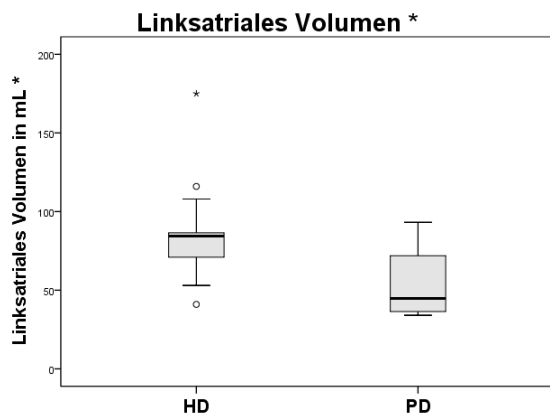
\* Für die HD-Patienten wurden die Daten genutzt, die vor Dialyse gewonnen wurden.

Abb. 15



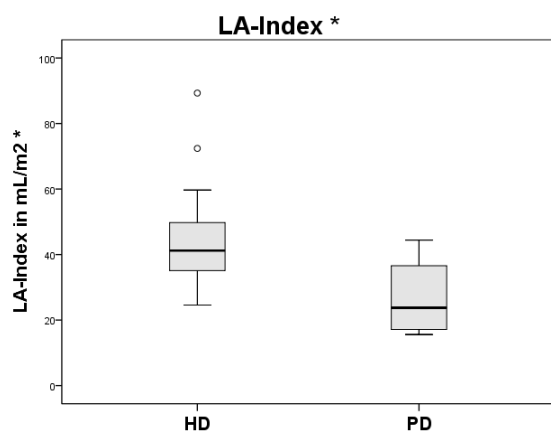
\* Für die HD-Patienten wurden die Daten genutzt, die vor Dialyse gewonnen wurden.

Abb. 16



\* Für HD-Patienten wurden die Daten genutzt, die nach Dialyse gewonnen wurden. Vergleich ist lediglich ein Trend auf dem Level von  $p < 0,15$ .

Abb. 17



\* Für die HD-Patienten wurden die Daten genutzt, die nach Dialyse gewonnen wurden.

Abb. 18

Letztlich ließen sich noch drei Trends finden. Die diastolische Hinterwanddicke war größer bei den HD-Patienten vor Dialyse gegenüber den PD-Patienten (HD: 1,44 cm  $\pm$  0,41, PD: 1,14 cm  $\pm$  0,19,  $p = 0,11$ ,  $n = 21$ ), dieser Trend war nach der Dialyse nicht mehr feststellbar.

Die anderen beiden Trends betrafen die **Aortenwurzel**. Diese und die **auf die Körpergröße normalisierte Aortenwurzel** war größer bei den PD-Patienten im Vergleich zu den HD-Patienten vor Dialyse (Aortenwurzel: HD: 3,3 cm  $\pm$  0,6, PD: 3,9 cm  $\pm$  0,4,  $p = 0,119$ ; normalisierte Aortenwurzel: HD: 8,8 cm/m<sup>2</sup>  $\pm$  3,2, PD: 12,0 cm/m<sup>2</sup>  $\pm$  2,4,  $p = 0,122$ , beide  $n = 17$ ). Dieser Trend blieb erhalten, die nach Dialyse gewonnenen Daten für die HD-Patienten einsetzend (Aortenwurzel: HD: 3,4  $\pm$  0,45, PD: 3,9  $\pm$  0,4,  $p = 0,11$ ,  $n = 18$ ; normalisierte Aortenwurzel: HD: 9,4 cm/m<sup>2</sup>  $\pm$  2,65, PD: 12,0 cm/m<sup>2</sup>  $\pm$  2,4,  $p = 0,136$ ,  $n = 17$ ).

### 6.3) Vergleich zwischen Parametern vor und nach Dialyse

Vor und nach Dialyse wurden natürlicherweise nur die HD-Patienten untersucht. Die Grunddaten sind in Tabelle 4 im Anhang (S. 103) und die zusammengefasst statistischen Untersuchungen in Tabelle 6 im Anhang (S. 106) aufgeführt.

#### 6.3.1) Laborparameter

Das hochsensitive, kardiale **Troponin T** war statistisch signifikant höher vor der Dialyse im Vergleich zu nach der Dialysebehandlung, sogar mit einem p-Wert von  $< 0,0001$  (vor HD: 0,0661 ng/mL  $\pm$  0,039, nach HD: 0,0525 ng/mL  $\pm$  0,008,  $p = 0,000067$ ,  $n = 19$ ). Ein erhöhtes Troponin scheint insbesondere bei CKD-Patienten mit Herzinsuffizienz assoziiert zu sein (Chen et al.). Wobei ein hohes Troponin vor Dialysetherapie laut Mavrakanas et al. mit hoher Ultrafiltration assoziiert sein könnte.

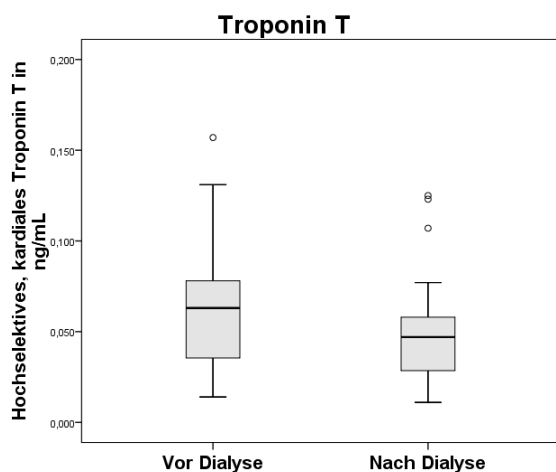


Abb. 19

Auch das **NT-proBNP** war vor Dialyse statistisch signifikant höher als danach, auch hier mit einem sehr kleinen p-Wert von  $< 0,00001$  (vor HD:  $14.370 \text{ pg/mL} \pm 15.461$ , nach HD:  $7.039 \text{ pg/mL} \pm 8.635$ ,  $p = 0,000004$ ,  $n = 19$ ). Ein solche Reduktion sahen auch Pimenta et al.. Ein höherer NT-proBNP-Wert nach Dialyse und eine geringere Reduktion durch HD sind laut Pimenta et al. mit Mortalität und mehr Krankenhauseinweisungen korreliert.

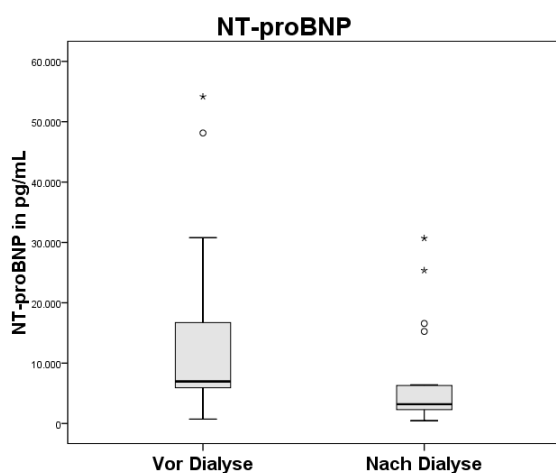


Abb. 20

Bei der CK und CK-MB ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

### 6.3.2) Echokardiografie

Bei den echokardiografischen Daten fanden sich interessanterweise wiederum statistisch signifikante Unterschiede bei den Markern der diastolischen Dysfunktion. So war das **E/A-Verhältnis** größer vor Dialyse im Vergleich zu nach der Dialyse (vor HD:  $1,38 \pm 0,45$ , nach HD:  $1,21 \pm 0,47$ ,  $p = 0,046$ ,  $n = 12$ ), das entspricht den Ergebnissen von Alarrayed et al.. Das **E/E'-Verhältnis** war ebenfalls statistisch signifikant höher vor Dialyse im Vergleich zu nach der Dialyse mit einem  $p < 0,00001$  (vor HD:  $16,1 \pm 5,8$ , nach HD:  $13,2 \pm 5,8$ ,  $p = 0,000001$ ,  $n = 15$ ), was den Ergebnissen von Franczyk-Skora et al. entspricht. Auch die **maximale E-Wellen-Geschwindigkeit** änderte sich statistisch signifikant mit einem p-Wert  $< 0,01$ , sie war höher vor der Dialyse (vor HD:  $105 \text{ cm/s} \pm 36$ , nach HD:  $82 \text{ cm/s} \pm 38$ ,  $p = 0,001$ ,  $n = 10$ ). Als Trend und fast

statistisch signifikant zeigte sich ein höheres absolutes **linksatiales Volumen** vor Dialyse (vor HD:  $98 \text{ mL} \pm 32$ , nach HD:  $86 \text{ mL} \pm 31$ ,  $p = 0,052$ ,  $n = 15$ ). Das normalisierte linksatriale Volumen (LA-Index) war jedoch nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Patel et al. sahen ja in ihrer Untersuchung, dass die Abnahme des linksatrialen Volumens mit dem entfernten Ultrafiltrationsvolumen assoziiert war.

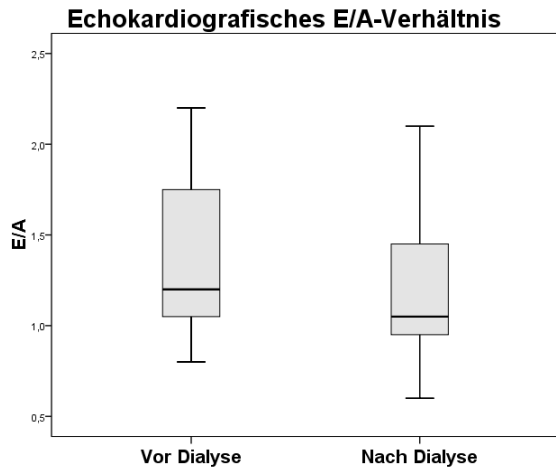


Abb. 21

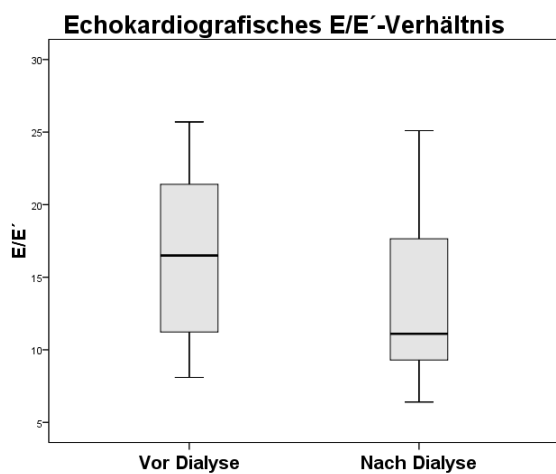


Abb. 22

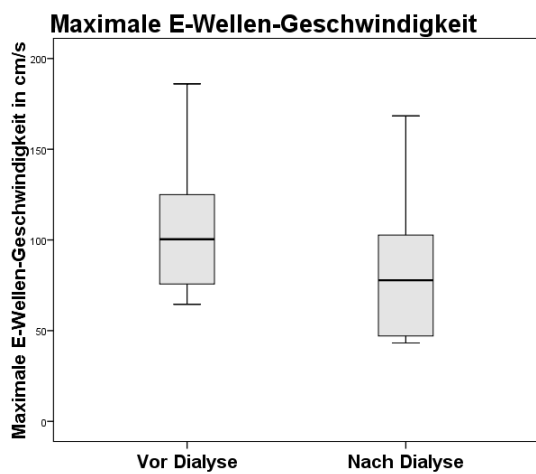


Abb. 23

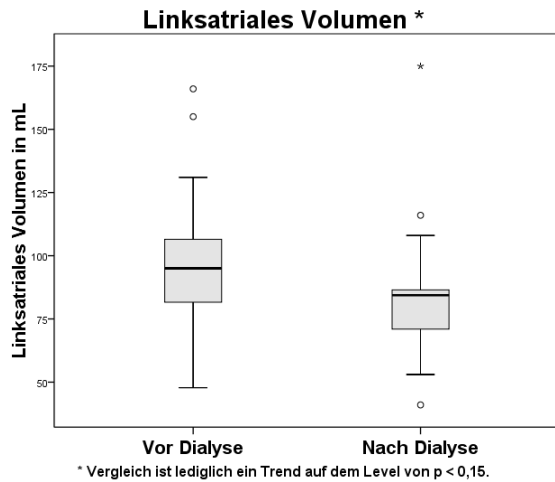


Abb. 24

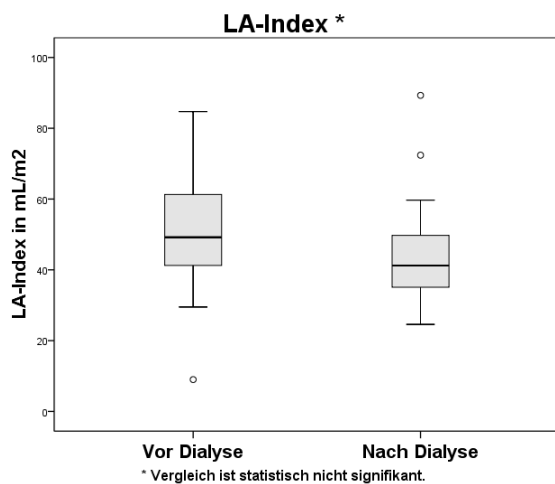


Abb. 25

Statistisch signifikant war außerdem, dass nach der Dialyse höhere **trikuspidale Insuffizienzen** gemessen wurden als vor der Dialyse (vor HD: Median: 3 [1. Quartil: 1, 2. Quartil: 3, 3. Quartil: 5], nach HD: Median: 6 [1. Quartil: 3, 2. Quartil: 6, 3. Quartil: 7],  $p = 0,038$ ,  $n = 16$ ). Die Kodierung war hierbei folgendermaßen: (1) kein Vitium, (2) Reflux, (3) Insuffizienz Grad I, (4) Insuffizienz Grad I-II, (5) Insuffizienz Grad II, (6) Insuffizienz Grad II-III und (7) Insuffizienz Grad III.

Die Herzmorphologie betreffend ergaben sich drei Trends. Zum einen war die systolische Septumdicke höher vor Dialyse (vor HD:  $1,89 \text{ cm} \pm 0,46$ , nach HD:  $1,78 \text{ cm} \pm 0,41$ ,  $p = 0,068$ ,  $n = 17$ ), zum anderen war auch die prozentuale Interventrikularseptumdicke im Trend höher vor Dialyse als danach (vor HD:  $32 \% \pm 26$ , nach HD:  $20 \% \pm 20$ ,  $p = 0,137$ ,  $n = 13$ ). Weiterhin war die diastolische Hinterwanddicke tendenziell höher vor Dialyse (vor HD:  $1,44 \text{ cm} \pm 0,41$ , nach HD:  $1,34 \text{ cm} \pm 0,31$ ,  $p = 0,068$ ,  $n = 17$ ).

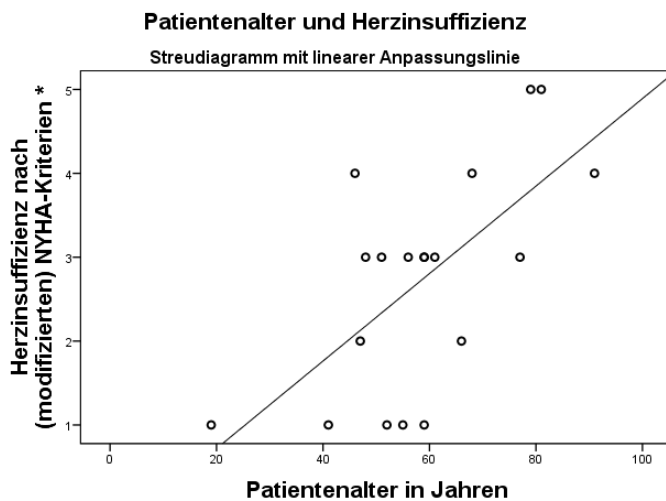
Ein letzter Funktionsparameter zeigte einen Trend. So war die Ejektionsfraktion nach Teichholz höher vor Dialyse (vor HD:  $55 \% \pm 17$ , nach HD:  $50 \% \pm 14$ ,  $p = 0,126$ ,  $n = 11$ ).

## 6.4) Korrelations- und Regressionsanalysen

Wie bereits eingangs erwähnt wurde aufgrund der geringen Fallzahl in den folgenden Ausführungen keine Unterscheidung zwischen Häm- und Peritonealdialysepatienten vorgenommen. Es wird die Grundgesamtheit der Dialysepatienten untersucht, die also gemein haben, dass sie eine terminale Niereninsuffizienz haben. Zudem wurden nicht alle statistisch möglichen Kombinationen untersucht. Es wurden unabhängige und abhängige Variablen gewählt, die inhaltlich sinnvoll sind.

### 6.4.1) Patientenalter als unabhängiger Prädiktor

Statistisch signifikant war die Korrelation des Patientenalters mit der Herzinsuffizienz nach (modifizierten) NYHA-Kriterien. Die in dieser Studie gewählte Abstufung war wie folgt: NYHA I, NYHA II, NYHA II-(III), NYHA II-III, NYHA III und NYHA IV. Je älter der Patient war, desto höher war seine Herzinsuffizienz nach NYHA (Spearman-Korrelationskoeffizient: 0,59,  $p = 0,008$ ,  $n = 19$ ).

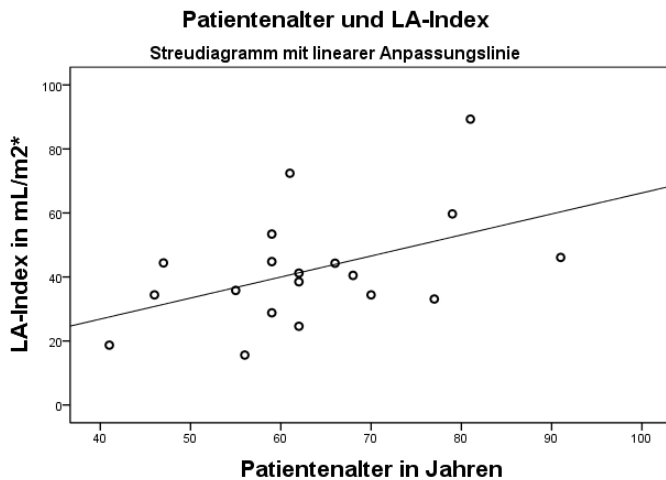


\* 1: Grad I, 2: Grad II, 3: Grad II-(III), 4: Grad II-III, 5: Grad III

Abb. 26

Das Patientenalter war weiterhin im Trend positiv korreliert mit der QRS-Dauer (Spearman-Korrelationskoeffizient: 0,38,  $p = 0,066$ ,  $n = 24$ ). Dzinga et al. sahen einen Zusammenhang zwischen längerer QRS-Dauer und höherer linksventrikulärer Masse. Im Trend hatte unsere Kohorte mit höherem Alter eine geringere Körperzellmasse in der Bioimpedanzanalyse (Pearson-Korrelationskoeffizient: -0,33,  $p = 0,13$ ,  $n = 22$ ). Echokardiografische Daten betreffend war das Patientenalter im Trend positiv korreliert mit folgenden Parametern. Dazu gehörten das linksatriale Volumen, sowohl die echokardiografischen Daten vor als auch nach Dialyse einsetzend für die HD-Patienten (HD vor Dialyse und PD: Pearson-Korrelationskoeffizient: 0,37,  $p = 0,12$ ,  $n = 19$ , HD nach Dialyse und PD: Pearson-Korrelationskoeffizient: 0,45,  $p = 0,053$ ,  $n = 19$ ). Diese Korrelation war in der Grundgesamtheit aus PD-Daten mit HD-Daten nach Dialyse sogar fast statistisch signifikant. Beim LA-Index war die Korrelation, die HD-Daten vor Dialyse nutzend, nur ein Trend (Pearson-Korrelationskoeffizient: 0,38,  $p = 0,11$ ,  $n = 19$ ), die HD-Daten nach Dialyse nutzend jedoch sogar statistisch signifikant (Pearson-Korrelationskoeffizient: 0,47,  $p = 0,044$ ,  $n = 19$ ). Also zeigte sich eher unter Wegnahme des Einflusses der Überwässerung vor HD bei den HD-Patienten eine altersabhängige Korrelation mit den linksatrialen Parametern. Dies stützt die These, dass die vor Dialyse gemessenen Parameter der diastolischen Dysfunktion pathophysiologisch

anders zustande kommen als die ohne Hyperhydratation gemessenen Parameter, welche eher eine strukturelle bzw. funktionelle Herzerkrankung abbilden.



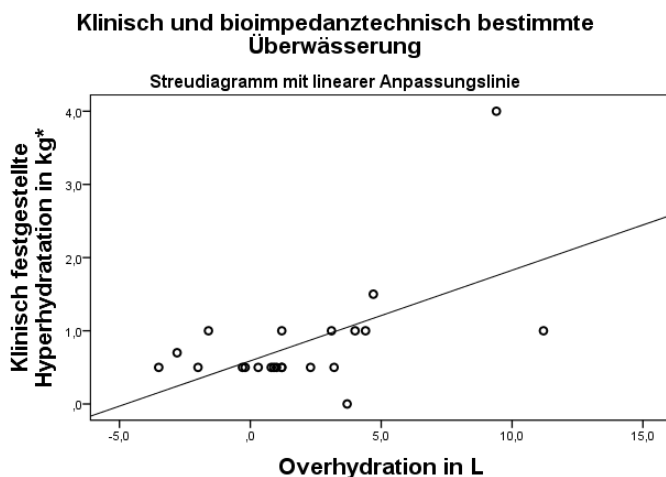
Für die HD-Patienten wurden die echokardiografischen Daten genutzt, die nach Dialyse gewonnen wurden.

Abb. 27

Das Verhältnis E/A (HD: Daten vor Dialyse) war im Trend positiv korreliert mit dem Patientenalter (Pearson-Korrelationskoeffizient: 0,49,  $p = 0,053$ ,  $n = 16$ ), dieser Trend verschwand beim Einsetzen der Daten nach Dialyse für die HD-Patienten. Auch das E/E'-Verhältnis (HD: Daten vor Dialyse) war im Trend positiv korreliert (Pearson-Korrelationskoeffizient: 0,43,  $p = 0,056$ ,  $n = 20$ ), dieser Trend verschwand ebenfalls beim Einsetzen der nach Dialyse akquirierten Daten für HD-Patienten.

#### 6.4.2) Per Bioimpedanz gemessene Überwässerung als unabhängiger Prädiktor

Die mittels Bioimpedanz gemessene „Overhydration“ war statistisch signifikant korreliert mit der vom nephrologischen Facharzt bestimmten Überwässerung (Differenz aus festgelegtem Optimalgewicht und aktuellem Gewicht) (Spearman-Korrelationskoeffizient: 0,46,  $p = 0,033$ ,  $n = 22$ ).



\* Differenz aus fachärztlich nephrologisch bestimmten Optimalgewicht und dem aktuellen Gewicht

Abb. 28



Setzte man die für das Vorhandensein der PD-Flüssigkeit korrigierte „Overhydration“ ein bei den PD-Patienten (jeweils minus zwei Liter), so ergab sich weiterhin eine Korrelation als Trend (Spearman-Korrelationskoeffizient: 0,34,  $p = 0,118$ ,  $n = 22$ ). Zu erwähnen ist hierbei, dass es sich beim Gleichsetzen der „Overhydration“ mit der Differenz aus Optimalgewicht und aktuellem Gewicht um eine Interpretation handelt. Letztlich könnte der nephrologische Facharzt eine permissive Überwässerung mit einbezogen haben in die Bestimmung des Optimalgewichtes, um beispielsweise der technischen Machbarkeit eines hohen Flüssigkeitsentzuges bei bekannter Herzinsuffizienz des Patienten Rechnung zu tragen.

### 6.4.3) Gesamtdialysedauer als unabhängiger Prädiktor

Die Gesamtdialysedauer in Monaten war statistisch signifikant korreliert mit dem FGF 23 (Spearman-Korrelationskoeffizient: 0,49,  $p = 0,015$ ,  $n = 24$ ). Das entspricht der Meinung, wonach FGF 23 ein guter Prädiktor für eine fortschreitende Nierenerkrankung ist wie z.B. von Wolf geäußert.

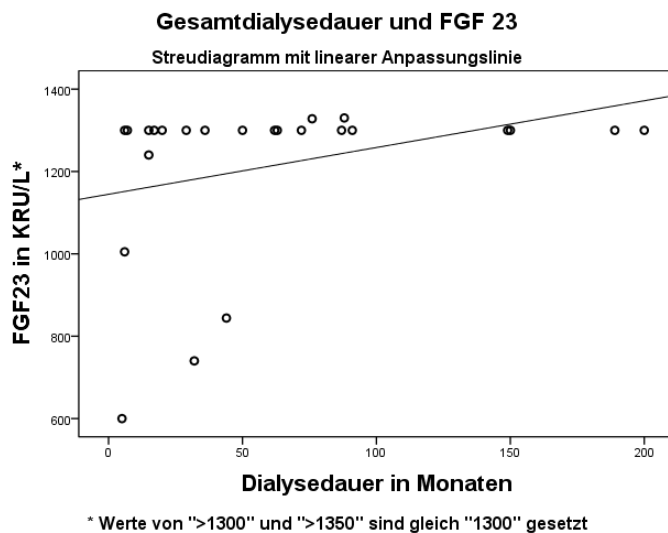


Abb. 29

Das auswärtige Labor bestimmte in 16 Fällen das FGF 23 als „> 1300“ und in einem Fall als „> 1350“, was im obigen Diagramm deutlich wird, da für die Rechnung diese Werte auf „1300“ KRU/L gesetzt wurden.

Im Trend negativ korreliert mit der Gesamtdialysedauer war weiterhin die Frequenz im EKG (Spearman-Korrelationskoeffizient: -0,37,  $p = 0,13$ ,  $n = 18$ ). Die fehlenden Patienten ( $n = 6$ ) hatten einen irregulären Rhythmus im EKG, dort wurde keine absolute Zahl festgelegt.

Bezogen auf das Labor war die Gesamtdialysedauer tendenziell positiv korreliert mit dem NT-proBNP (vor Dialyse für HD-Patienten) (Spearman-Korrelationskoeffizient: 0,32,  $p = 0,129$ ,  $n = 24$ ). Setzte man für die Dialysepatienten die Werte nach Dialyse ein, war die neue Grundgesamtheit knapp normal verteilt, sodass der Pearson-Test zur Anwendung kommen könnte, dieser ergab keine statistisch signifikante Korrelation. Nutzte man jedoch wiederum den Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten, so blieb der Trend eines höheren NT-proBNP bei längerer Gesamtdialysedauer erhalten (Spearman-Korrelationskoeffizient: 0,35,  $p = 0,098$ ,  $n = 24$ ).

Echokardiografisch war der LA-Index (vor Dialyse bei HD-Patienten) im Trend positiv korreliert mit der Gesamtdialysedauer (Pearson-Korrelationskoeffizient: 0,38,  $p = 0,106$ ,  $n = 19$ ). Dieser Trend blieb erhalten, die nach Dialyse aufgezeichneten Daten nutzend bei HD-Patienten (Pearson-Korrelationskoeffizient: 0,39,  $p = 0,102$ ,  $n = 19$ ).

Wie im theoretischen Hintergrund beschrieben ist die Urie bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ein wichtiger Faktor, da eine erhaltene Restnierenfunktion auf vielen Ebenen positiv ist. Urie wird hier als dichotomer Wert behandelt (Anurie oder Urie). Dabei wird Anurie als eine Urinmenge von weniger als 100 mL über 24 Stunden verstanden. Ein basaler Zusammenhang wird in unserer Kohorte sichtbar, nämlich dass die Gesamtdialysedauer positiv korreliert ist mit Anurie mit einem  $p < 0,01$  (Spearman-Korrelationskoeffizient: 0,66,  $p = 0,001$ ,  $n = 24$ ).

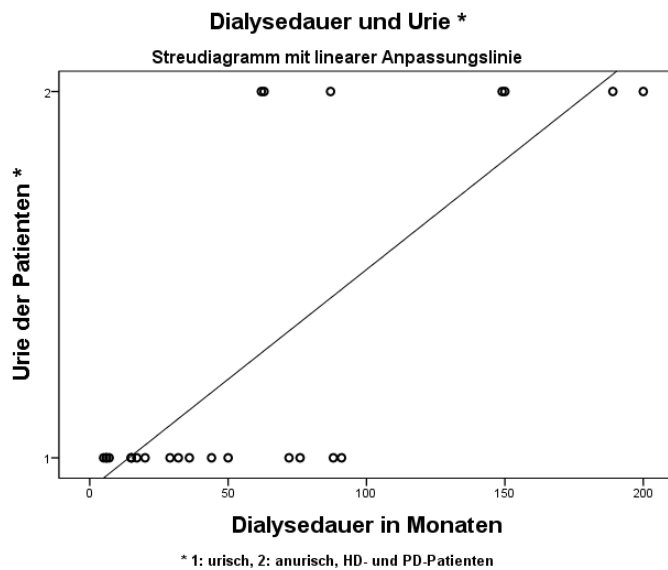


Abb. 30

Siebzehn von 24 Patienten waren urisch (71 %). In einer binären logistischen Regression mit der Gesamtdialysedauer als unabhängigem Parameter ging in unserer Kohorte ein Anstieg der Gesamtdialysedauer um einen Monat mit einer 1,054-fach höheren Wahrscheinlichkeit anurisch zu sein einher (95%-Konfidenzintervall: [1,004;1,106]). Oder in Jahren ausgedrückt, geht ein Anstieg der Gesamtdialysedauer um ein Jahr mit einer 1,88-fach höheren Wahrscheinlichkeit anurisch zu sein einher (95%-Konfidenzintervall: [1,051;3,347]). Interessanterweise war das Patientenalter per se nicht mit der Urie korreliert. Auch die Herzinsuffizienz nach (modifizierten) NYHA-Kriterien war nicht statistisch signifikant oder im Trend mit der Urie korreliert.

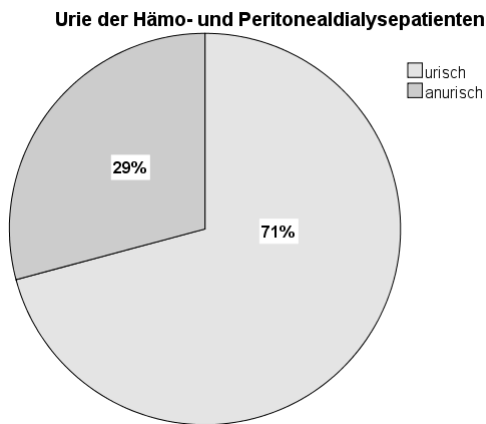


Abb. 31

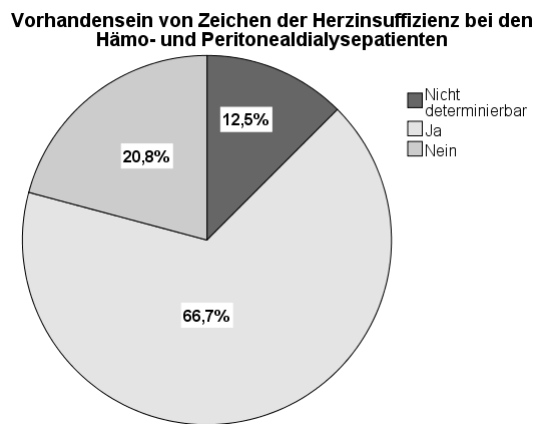
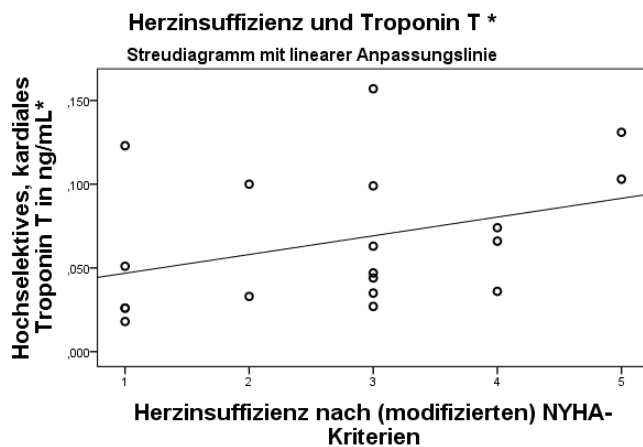


Abb. 32

#### 6.4.4) Herzinsuffizienz nach (modifizierten) NYHA-Kriterien als unabhängiger Prädiktor

Die vom nephrologischen Facharzt bestimmte Herzinsuffizienz nach (modifizierten) NYHA-Kriterien war nicht normal verteilt, demnach sind alle folgenden Korrelationskoeffizienten Spearman`sche Rangkorrelationskoeffizienten. Statistisch signifikant war die Herzinsuffizienz korreliert mit dem **Troponin T** (vor Dialyse für HD-Patienten) (Korrelationskoeffizient: 0,46,  $p = 0,049$ ,  $n = 19$ ). Dies passt zu den Ergebnissen von Chen et al..

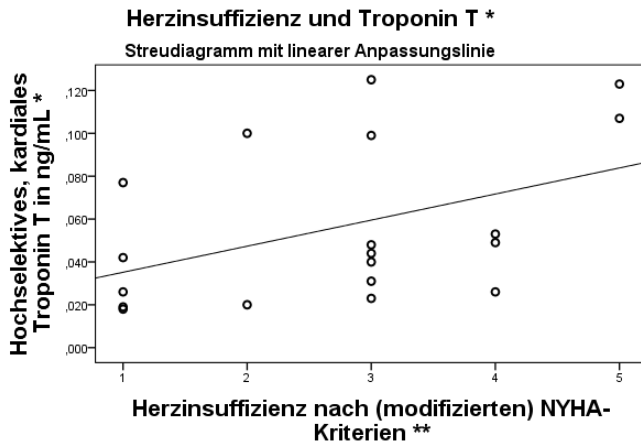


\* Für die HD-Patienten wurden die Troponin-T-Werte genutzt, die vor Dialyse bestimmt wurden.

\*\* 1: Grad I, 2: Grad II, 3: Grad II-(III), 4: II-III, 5: III

Abb. 33

Bei Einsetzen der Troponin-T-Werte nach Dialyse für die HD-Patienten blieb die Korrelation statistisch signifikant (Korrelationskoeffizient: 0,49,  $p = 0,034$ ,  $n = 19$ ). Die Herzinsuffizienzanamnese wurde jedoch nur vor Dialyse durchgeführt.



\* Für die HD-Patienten wurden die Troponin-T-Werte genutzt, die nach Dialyse bestimmt wurden.

\*\* 1: Grad I, 2: Grad II, 3: Grad II-(III), 4: Grad II-III, 5: Grad III

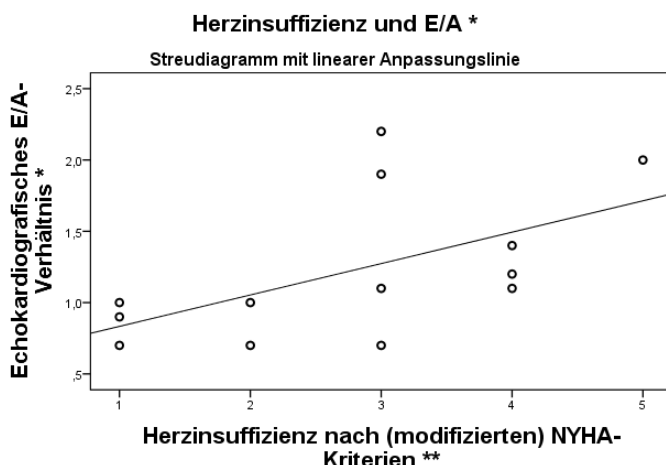
Abb. 34

Des Weiteren war die Herzinsuffizienz im Trend positiv korreliert mit dem *NT-proBNP* (vor Dialyse für HD-Patienten) (Korrelationskoeffizient: 0,37,  $p = 0,119$ ,  $n = 19$ ), dieser Trend blieb erhalten, die Daten nach Dialyse für HD-Patienten nutzend (Korrelationskoeffizient: 0,40,  $p = 0,088$ ,  $n = 19$ ).

Laborwerte betrachtend war interessanterweise höhere Herzinsuffizienz im Trend positiv korreliert mit dem **CRP** (Korrelationskoeffizient: 0,36,  $p = 0,135$ ,  $n = 19$ ). CRP kann ja laut Zoaccali et al. in der klinischen Praxis ersatzweise für das besser die Mortalität voraussagende IL-6 herangezogen werden zur Betitelung der proinflammatorischen Last.

Im Trend negativ korreliert war die Herzinsuffizienz mit dem bioimpedanztechnisch gemessenen „Lean Tissue Index“ (Korrelationskoeffizient: -0,37,  $p = 0,147$ ,  $n = 17$ ).

Die echokardiografischen Daten betrachtend, ergab sich eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen Herzinsuffizienz und E/A-Verhältnis (vor Dialyse für HD-Patienten) (Korrelationskoeffizient: 0,67,  $p = 0,011$ ,  $n = 13$ ).



\* Für HD-Patienten wurden die Daten genutzt, die vor Dialyse gemessen wurden.

\*\* 1: Grad I, 2: Grad II, 3: Grad II-(III), 4: Grad II-III, 5: Grad III

Abb. 35

Unter Nutzung der E/A-Werte nach Dialyse für die HD-Patienten war weder eine statistisch signifikante noch im Trend auszumachende Korrelation abgrenzbar. Auch

hier wird wiederum deutlich, dass eine diastolische Dysfunktion vor HD nicht gleichzusetzen ist mit einer „reinen“ (diastolischen) Herzinsuffizienz.

Das E/E'-Verhältnis war im Trend positiv korreliert mit der Herzinsuffizienz (Korrelationskoeffizient: 0,49,  $p = 0,057$ ,  $n = 16$ ). Diese Korrelation blieb jedoch im Trend erhalten bei Einsetzen der nach Dialyse gewonnenen Daten für die HD-Patienten (Korrelationskoeffizient: 0,49,  $p = 0,053$ ,  $n = 16$ ).

Die Ejektionsfraktion nach Simpson (Scheibchensummationsmethode) (vor Dialyse für HD-Patienten) war im Trend negativ korreliert mit höherer Herzinsuffizienz (Korrelationskoeffizient: -0,37,  $p = 0,139$ ,  $n = 17$ ). Die nach Dialyse gemessenen Ejektionsfraktionen einsetzend für HD-Patienten ergab sich eine statistisch signifikante negative Korrelation auf dem Niveau von  $p < 0,01$  (Korrelationskoeffizient: -0,63,  $p = 0,007$ ,  $n = 17$ ). Dies könnte bedeuten, dass die Herzinsuffizienzzeichen unserer Dialysepatienten auch mit verminderter Ejektionsfraktion in Zusammenhang stehen. Möglicherweise steht vor Dialyse eine Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion im Vordergrund im Sinne einer diastolischen Dysfunktion bzw. Überwässerung und nach der Dialyse tritt mehr die verminderte Ejektionsfraktion in den Vordergrund. Eine höhere Vorlast (zum Beispiel als Überwässerung) bedeutet ja auch eine höhere Vorspannung und Auswurfleistung laut des Frank-Starling-Mechanismus.

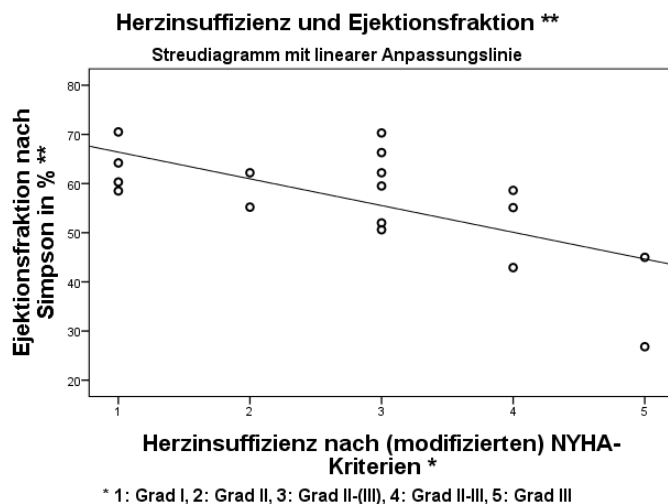
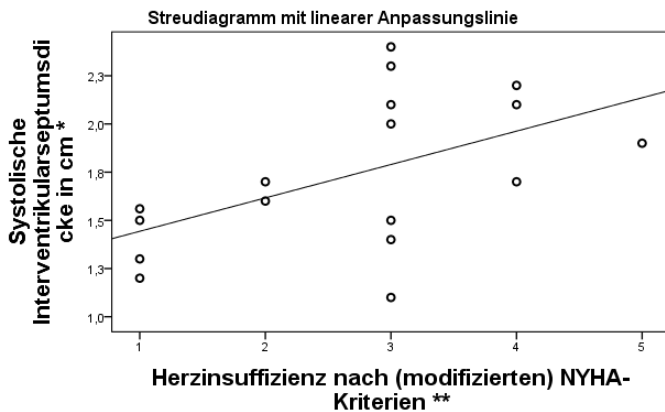


Abb. 36

Zudem ergaben sich Korrelationen zu strukturellen Parametern. Die systolische Interventrikularseptumdicke war positiv korreliert mit der Herzinsuffizienz (vor Dialyse für HD-Patienten) (Korrelationskoeffizient: 0,38,  $p = 0,12$ ,  $n = 18$ ). Unter Nutzung der nach Dialyse gewonnenen Daten für die HD-Patienten war diese positive Korrelation statistisch signifikant (Korrelationskoeffizient: 0,54,  $p = 0,025$ ,  $n = 17$ ).

### Herzinsuffizienz und systolische Interventrikularseptumdicke \*



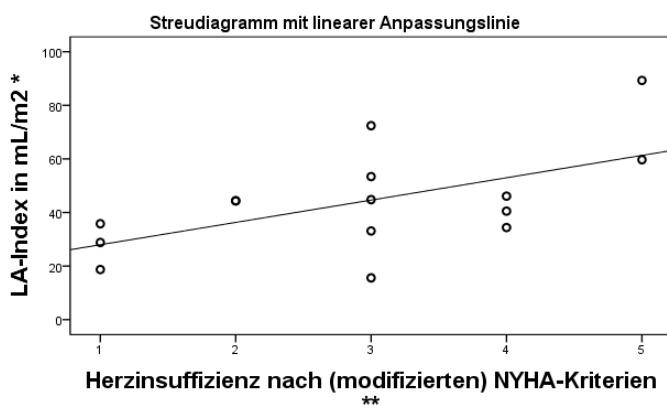
\* Für HD-Patienten wurden die Daten genutzt, die nach Dialyse gemessen wurden.

\*\* 1: Grad I, 2: Grad II, 3: Grad II-(III), 4: Grad II-III, 5: Grad III

Abb. 37

Auch die linksatrialen Parameter kommen hier vor. Sowohl das absolute linksatriale Volumen (vor Dialyse bei HD-Patienten) (Korrelationskoeffizient: 0,42,  $p = 0,119$ ,  $n = 15$ ) als auch das auf die Körpergröße normalisierte linksatriale Volumen (vor Dialyse bei HD-Patienten) (Korrelationskoeffizient: 0,45,  $p = 0,094$ ,  $n = 15$ ) zeigten sich im Trend positiv korreliert mit der klinisch bestimmten Herzinsuffizienz. In Bezug auf das absolute Volumen blieb der Trend, die nach Dialyse gemessenen Werte für die HD-Patienten einsetzend, bestehen (Korrelationskoeffizient: 0,45,  $p = 0,091$ ,  $n = 15$ ). In Bezug auf das normalisierte linksatriale Volumen (LA-Index) ergab sich eine statistisch signifikante positive Korrelation zur Herzinsuffizienz (Korrelationskoeffizient: 0,55,  $p = 0,036$ ,  $n = 15$ ).

### Herzinsuffizienz und normalisiertes linksatriales Volumen \*



\* Für HD-Patienten wurden die Daten genutzt, die nach Dialyse gemessen wurden.

\*\* 1: Grad I, 2: Grad II, 3: Grad II-(III), 4: Grad II-III, 5: Grad III

Abb. 38

## 6.4.5) Troponin T vor Dialyse als unabhängiger Prädiktor

Das vor Dialyse bestimmte hochselektive, kardiale Troponin T für HD-Patienten und die einzig verfügbaren Werte für die PD-Patienten nutzend als unabhängigen Prädiktor ergaben sich einige statistisch signifikante Korrelationen, darunter wiederum einige bereits mehrfach aufgeführte echokardiografische Parameter. Troponin T war

statistisch signifikant positiv korreliert mit dem **E/A-Verhältnis** (vor Dialyse bei HD-Patienten) (Pearson-Korrelationskoeffizient: 0,50,  $p = 0,046$ ,  $n = 16$ ).

#### Troponin T \* und echokardiografisches E/A-Verhältnis \*\*

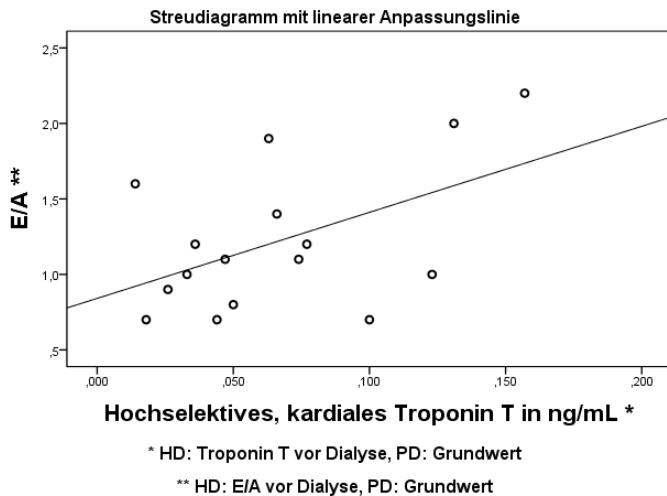


Abb. 39

Die Grundgesamtheit aus HD-Patienten vor Dialyse und PD-Patienten betrachtend, ergibt die lineare Regression des oben dargestellten Zusammenhanges, dass die Variation des E/A zu für die geringe Fallzahl korrigierten 20 % vom Troponin T abhängt. Zudem entspräche die Zunahme des Troponin T um 0,1 einer Zunahme des E/A-Verhältnisses um 0,57 (95%-Konfidenzintervall: [0,01; 1,12]). Bei einem Troponin T von Null wäre das E/A rechnerisch 0,84, was bei Patienten mit erniedrigter Ejektionsfraktion einem Normalwert entsprechen würde.

Der Funktionsparameter der Ejektionsfraktion nach Simpson (vor Dialyse für HD-Patienten) ist statistisch signifikant negativ korreliert mit dem Troponin T (vor Dialyse für HD-Patienten) (Pearson-Korrelationskoeffizient: -0,50,  $p = 0,02$ ,  $n = 21$ ).

#### Troponin T \* und Ejektionsfraktion \*\*

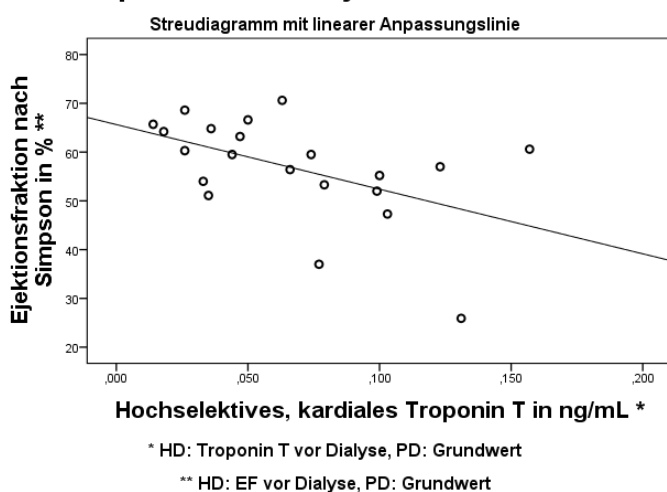


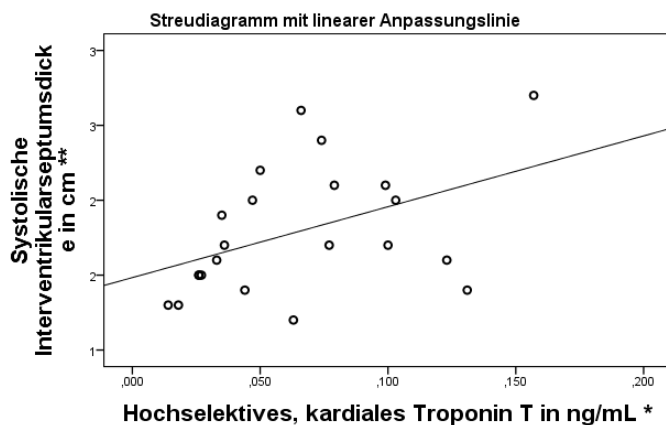
Abb. 40

Die Grundgesamtheit aus HD-Patienten vor Dialyse und PD-Patienten betrachtend, ergibt die lineare Regression des oben dargestellten Zusammenhanges, dass die

Variation der Ejektionsfraktion zu für die geringe Fallzahl korrigierten 21 % vom Troponin T abhängt. Die Zunahme des Troponin T um 0,1 entspräche einer Abnahme der EF von 13 % (95%-Konfidenzintervall: [-24,2; -2,3]). Rechnerisch würde bei dieser linearen Regressionsgeraden ein Troponin-Wert von Null einer EF von 66 % entsprechen, was sicherlich ein normaler Wert wäre. Mishra et al. und Lemos et al. zeigten ebenfalls eine Assoziation von Troponin T mit linksventrikulärer systolischer Dysfunktion.

Die systolische Interventrikularseptumsdicke (vor Dialyse bei HD-Patienten) war statistisch signifikant positiv korreliert mit dem Troponin T (vor Dialyse bei HD-Patienten) (Pearson-Korrelationskoeffizient: 0,44,  $p = 0,038$ ,  $n = 22$ ).

#### Troponin T \* und systolische Interventrikularseptumsdicke \*\*



\* HD: Troponin T vor Dialyse, PD: Grundwert

\*\* HD: systolische Interventrikularseptumsdicke vor Dialyse, PD: Grundwert

Abb. 41

Weiterhin die Grundgesamtheit aus HD-Patienten vor Dialyse und PD-Patienten betrachtend, würde sich die Variabilität der systolischen Interventrikularseptumsdicke zu für die geringe Fallzahl korrigierten 16 % durch das Troponin T voraussagen lassen. Die so berechnete lineare Regressionsgerade nutzend, würde die Interventrikularseptumsdicke um 0,47 cm (95%-Konfidenzintervall [0,028;0,91] zunehmen bei einer Zunahme des Troponin T um 0,1. Ein Troponin von Null entspräche einer systolischen Interventrikularseptumsdicke von 1,48 cm.

Erneut treffen wir auf die linksatrialen Parameter (vor Dialyse für HD-Patienten). Das linksatriale Volumen (Pearson-Korrelationskoeffizient: 0,58,  $p = 0,009$ ,  $n = 19$ ) war auf einem Niveau von  $p < 0,01$  und das normalisierte linksatriale Volumen (Pearson-Korrelationskoeffizient: 0,55,  $p = 0,015$ ,  $n = 19$ ) auf einem Niveau von  $p < 0,05$  mit dem Troponin T (vor Dialyse für PD-Patienten) positiv korreliert.



### Troponin T \* und linksatriales Volumen \*\*

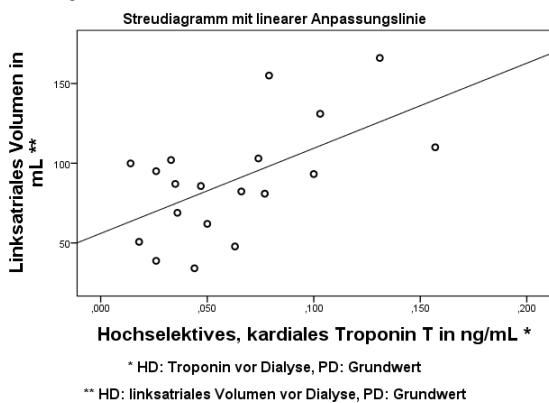


Abb. 42

### Troponin T \* und normalisiertes linksatriales Volumen \*\*

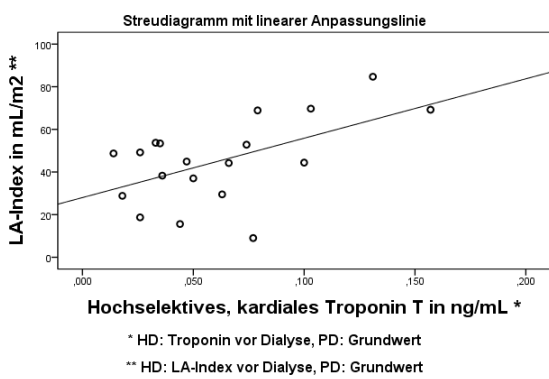


Abb. 43

Im Rahmen der linearen Regression zeigte sich, dass die Variabilität des linksatrialen Volumens zu (korrigierten) 30 % und die des LA-Index zu (korrigierten) 26 % durch das Troponin T vorhergesagt würde. Bei Zunahme des Troponin T um 0,1 würde das linksatriale Volumen um 53 mL (95%-Konfidenzintervall [15,3;91,5]) und der der LA-Index um 28 mL/m<sup>2</sup> (95%-Konfidenzintervall [6,2;49,6]) steigen. Ein Troponin T von Null entspräche einem linksatrialen Volumen von 56 mL und einem LA-Index von 28 mL/m<sup>2</sup>.

Die Laborwerte betreffend, zeigte sich, dass Troponin T und NT-proBNP (vor Dialyse für HD-Patienten) miteinander positiv korreliert sind (Spearman-Korrelationskoeffizient: 0,49,  $p = 0,016$ ,  $n = 24$ ).

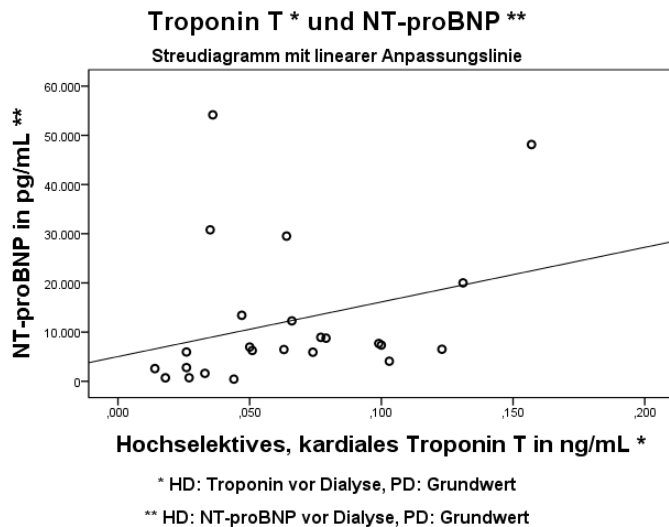


Abb. 44

Die bioimpedanztechnisch gemessene „Overhydration“ war interessanterweise auch positiv korreliert mit dem Troponin T vor Dialyse auf dem Niveau von  $p < 0,01$  (Pearson-Korrelationskoeffizient: 0,63,  $p = 0,002$ ,  $n = 22$ ). Die für die PD-Flüssigkeit korrigierte „Overhydration“ hatte einen noch etwas kleineren p-Wert und einen Korrelationskoeffizienten näher an eins (Pearson-Korrelationskoeffizient: 0,64,  $p = 0,001$ ,  $n = 22$ ).

### Troponin T\* und korrigierte "Overhydration" \*\*

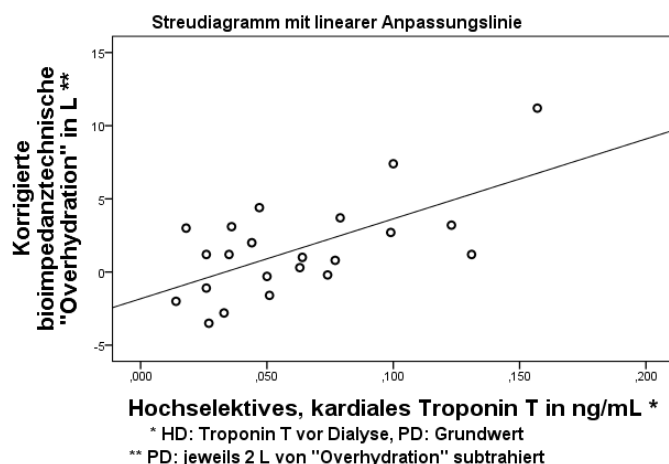


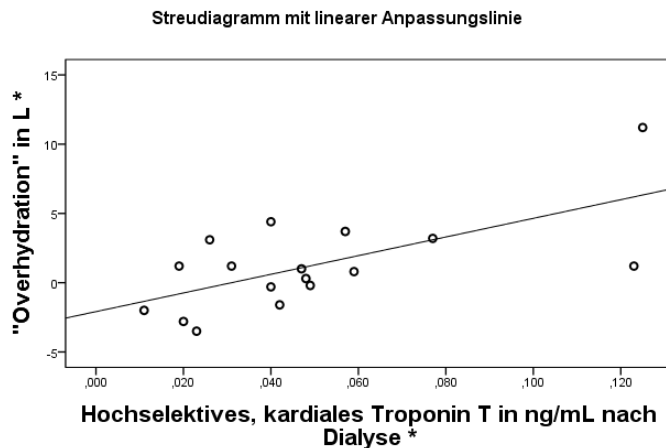
Abb. 45

In der linearen Regression wurde die Variabilität der korrigierten „Overhydration“ zu für die geringe Fallzahl korrigierten 38 % durch die Änderung des Troponin T (vor Dialyse für HD-Patienten) vorhergesagt. In der Berechnung geht ein Anstieg des Troponin T um 0,1 mit einem Anstieg der „Overhydration“ um 5,5 Liter einher (95%-Konfidenzintervall [2,4;8,5]). Allerdings würde in der berechneten Gerade ein Troponin von Null mit einer „Overhydration“ von minus 1,8 L einhergehen, also einer Hypohydratation. Des Weiteren war die visuelle Residuen-Kontrolle nicht ideal. Die Regression mit einem p-Wert von 0,001 allerdings signifikant. Zudem zeigt das oben abgebildete Streudiagramm eine recht homogen an die Anpassungsgerade angeschmiegte Punktwolke.

### 6.4.6) Troponin T nach Dialyse als unabhängiger Prädiktor

Es bestand auch eine statistisch signifikante positive Korrelation auf dem Level eines p-Wertes  $< 0,01$  zwischen dem nach der Dialyse gemessenen Troponin T und der „Overhydration“ (Pearson-Korrelationskoeffizient: 0,65,  $p = 0,005$ ,  $n = 17$ ). Es sind in dieser Korrelation also nur HD-Patienten vorhanden. Der Vorteil dieser Korrelation ist zudem, dass Laborwertbestimmung und Bioimpedanzanalyse zu selben Zeitpunkt, also nach Dialyse, durchgeführt worden sind.

#### Troponin T nach Dialyse und "Overhydration" \*



\* nur HD-Patienten

Abb. 46

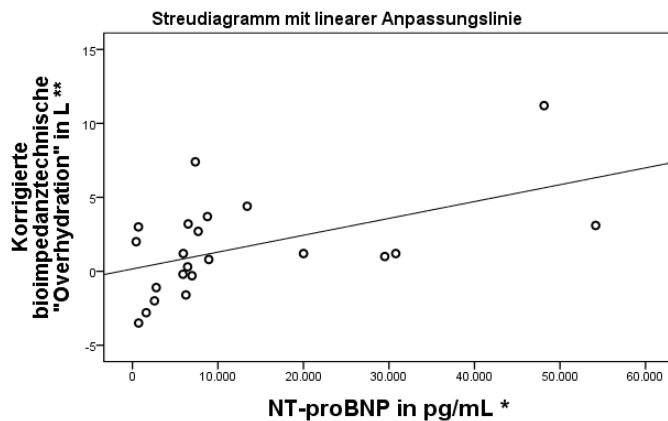
In der linearen Regression wurde die Variabilität der „Overhydration“ zu (korrigierten) 38 % durch die Änderung des Troponin T nach Dialyse erklärt. Bei einem Anstieg des Troponin T um 0,1 wäre ein Anstieg der Overhydration um 6,7 L zu erwarten (95%-Konfidenzintervall: [2,4;11,1]). Auch hier wäre ein Troponin von Null mit einer Hypohydratation vergesellschaftet von minus 2,1 L. Die Regression war mit einem p-Wert von 0,005 signifikant, die visuelle Kontrolle der Residuen jedoch ebenfalls nicht ideal. Dennoch lässt die Streudiagrammdarstellung auch hier einen Zusammenhang vermuten.

Analog der letzten Korrelation könnte man sicherlich eine neue Grundgesamtheit erstellen, indem man die nach Dialyse gewonnenen Daten der Hämodialysepatienten nutzt plus die der PD-Patienten und alle obigen Korrelationen neu berechnen. Der Praxisbezug ist jedoch meiner Meinung nach vor allem bei den Laborbestimmungen vor Dialyse gegeben, da zumeist Laborabnahmen vor Dialyse (also kurz nach dem Anschluss an die Maschine) durchgeführt werden. Eine ggf. durchzuführende Therapieänderung wird meist von so gewonnenen Labordaten abhängig gemacht.

### 6.4.7) NT-proBNP vor Dialyse als unabhängiger Prädiktor

Das NT-proBNP, bei HD-Patienten vor Dialyse bestimmt, und bei PD-Patienten den alleinigen Wert betreffend, war statistisch signifikant positiv korreliert mit der bioimpedanztechnischen „Overhydration“ (Spearman-Korrelationskoeffizient: 0,45,  $p = 0,38$ ,  $n = 22$ ). Verwendet man auch hier die für die PD-Flüssigkeit korrigierte „Overhydration“ bei den PD-Patienten, so ist wiederum der Korrelationskoeffizient näher an eins und der p-Wert kleiner (Spearman-Korrelationskoeffizient: 0,52,  $p = 0,014$ ,  $n = 22$ ).

### NT-proBNP \* und korrigierte "Overhydration" \*\*



\* HD: NT-proBNP vor Dialyse, PD: Grundwert

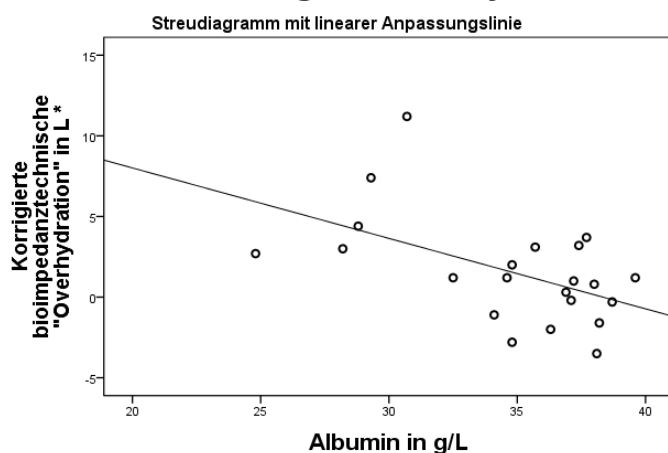
\*\* PD: jeweils 2 Liter von "Overhydration" subtrahiert

Abb. 47

Die lineare Regressionsanalyse ergab, dass die Variabilität der korrigierten „Overhydration“ zu für die kleine Fallzahl angepassten 23 % von der Veränderung des NT-proBNP (vor Dialyse für HD-Patienten) abhängt. Die Regression war mit einem p-Wert von 0,014 statistisch signifikant. Laut der Berechnung geht ein Anstieg des NT-proBNP um 1000 pg/mL mit einem Anstieg der korrigierten „Overhydration“ um 0,114 L (95%-Konfidenzintervall: [0,025; 0,203] einher. Ein NT-proBNP von Null entspräche einer „Overhydration“ von 0,16 L. Die optische Kontrolle der Residuen war jedoch nicht sehr zufriedenstellend, sodass die Güte dieser linearen Regressionsgeraden in Frage gestellt werden muss.

Weiterhin war das Albumin statistisch signifikant negativ korreliert mit der „Overhydration“ mit einem p-Wert von  $< 0,01$  (Spearman-Korrelationskoeffizient:  $-0,57$ ,  $p = 0,005$ ,  $n = 22$ ). Setzte man hier die für die PD-Flüssigkeit korrigierte „Overhydration“ ein, so war der Korrelationskoeffizient weniger nah an minus eins und der Zusammenhang war nur noch mit einem p-Wert von  $< 0,05$  signifikant (Spearman-Korrelationskoeffizient:  $-0,47$ ,  $p = 0,027$ ,  $n = 22$ ).

### Albumin und korrigierte "Overhydration" \*



\* PD: jeweils 2 Liter von "Overhydration" subtrahiert

Abb. 48

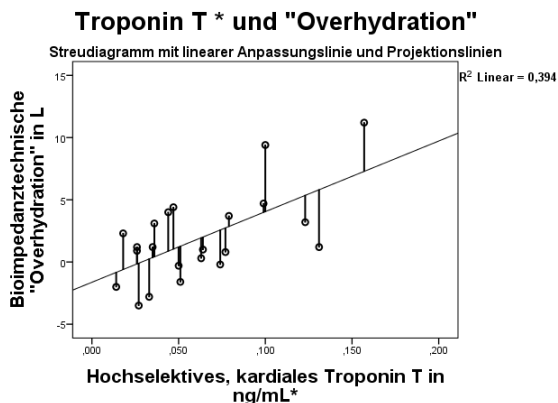
Die lineare Regressionsanalyse ergab also, dass ein Anstieg des Albumins um 1 g/L mit einer Abnahme der „Overhydration“ um 0,44 L (95%-Konfidenzintervall: [-0,77;-0,11]) verbunden wäre. Die Variabilität der korrigierten „Overhydration“ wird zu für die geringe Fallzahl angepassten 24 % durch die Änderung des Albumins vorhergesagt. Ein Albumin von 0 g/L wäre mit einer „Overhydration“ von 16,7 L gleichzusetzen. Die Regression ist mit einem p-Wert von 0,012 signifikant. Die Residuenanalyse ist optisch von mäßiger Güte, was aber auch daran liegen könnte, dass schon die Ausgangsdaten wie oben dargestellt eine Konzentration der Punktwolke rechts unten bilden.

### 6.5) Multiple lineare Regression zur Vorhersage der „Overhydration“

Die zyklische Überwässerung ist pathophysiologisch sicherlich ein ausschlaggebender Punkt für die verschiedenen kardiovaskulären Veränderungen bei Dialysepatienten. Deswegen wurde hier versucht, mittels multipler linearer Regressionanalyse unter Nutzung der durch die Studie gewonnenen Daten, die bioimpedanztechnisch gemessene „Overhydration“ vorherzusagen. Zunächst wurden möglichst viele unabhängige Prädiktoren in die Analyse eingegeben. Aufgrund der Inkonsistenz insbesondere des echokardiografischen Datensatzes wurden allerdings zu viele Fälle ausgeschlossen. Dann wurde versucht, möglichst viele echokardiografische Daten als unabhängige Prädiktoren zu nutzen, hierbei ergaben sich allerdings zum einen auch zu viele Ausschlüsse und zum anderen ergaben sich auch bei Beschränkung auf wenige echokardiografische Daten (z.B. linksatriales Volumen, LA-Index, E/A- und E/E'-Verhältnis oder auch nur beide letzteren) keine statistisch signifikanten Prädiktoren für die „Overhydration“.

Anders verlief es unter Nutzung klinischer und laborchemischer Daten. Die analysierte Fallzahl konnte bei 22 gehalten werden, was ja auch der Zahl der Patienten entspricht, bei denen ein bioimpedanztechnischer „Overhydration“-Wert vorlag. Als unabhängige Prädiktoren wurden gewählt: Patientenalter in Jahren, Dialysedauer in Monaten, Urie des Patienten, Differenz zwischen vom Nephrologen festgelegten Optimalgewicht und aktuellem Gewicht, QRS-Dauer, CK (vor Dialyse für HD-Patienten), CK-MB (vor Dialyse für HD-Patienten), Troponin T (vor Dialyse für HD-Patienten), Albumin, CRP, NT-proBNP (vor Dialyse für HD-Patienten), FGF 23 und Parathormon. Für CRP und FGF 23 gelten dieselben Einschränkungen wie zuvor beschrieben, da dort vom Labor mitunter „Größer-Als“- und „Kleiner-Als“-Wert angegeben wurden. Andere Variablen der Bioimpedanzmessung können im Übrigen nicht eingeschlossen werden, da man davon ausgehen muss, dass sie in mathematischer Funktion zueinander stehen und somit keine „echten“ Variablen wären. Zur Vorhersage der (nicht korrigierten) „Overhydration“ wurde statistisch im Modell 2 zuerst das Troponin T und als zweites das Albumin gewählt. Modell 2 wurde in der ANOVA statistisch signifikant getestet. Die Richtung der beiden gewählten Prädiktoren in der Korrelation ist so wie bereits zuvor angegebenen. Ein Anstieg des Troponins geht also mit einem Anstieg der „Overhydration“ einher und ein Anstieg des Albumins geht mit einem Abfall der „Overhydration“ einher. Korrigierte 54 % der Variabilität der „Overhydration“ konnten durch die Prädiktoren Troponin T (vor Dialyse für HD-Patienten) und Albumin vorhergesagt werden. Die nicht standardisierten Koeffizienten B waren wie folgt: **Troponin T** (B: 46,2, 95%-Konfidenzintervall: [17,2;75,1], p = 0,003) und **Albumin** (B: -0,40, 95%-Konfidenzintervall: [-0,68;-0,12], p = 0,008). Jeweils 93 % der Varianz von Troponin T bzw. Albumin war einzigartig und wurde nicht durch andere Variablen vorhergesagt. Die Diagramme zur Residuenanalyse waren optisch zufriedenstellend.

Zur bildlichen Darstellung folgen die Streudiagramme der zu Grunde liegenden Korrelationen von Troponin T bzw. Albumin mit der unkorrigierten „Overhydration“.



\* Für HD-Patienten wurden die Daten genutzt, die vor Dialyse gemessen wurden.

Abb. 49

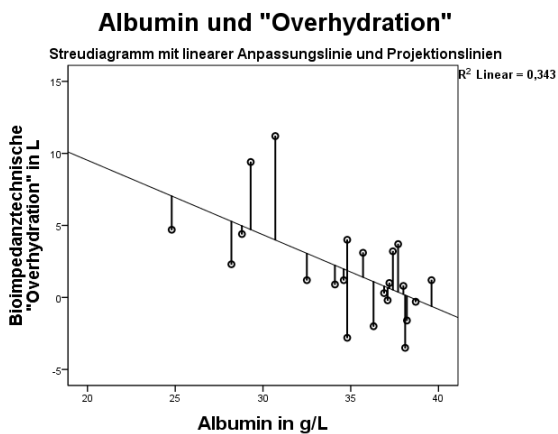


Abb. 50

Man achte hierbei auf die hier mit dargestellten quadrierten R-Werte ( $R^2$  Linear). Es lässt sich ersehen, dass Troponin allein (vor Dialyse bei HD-Patienten) zu ca. 40 % die Varianz der „Overhydration“ vorhersagt, Albumin allein sagt diese zu ca. 34 % voraus. Der  $R^2$ -Wert der neu berechneten Regressionsgerade sollte höher sein als die der einzelnen Prädiktoren. Dies ist auch der Fall ( $R^2 = 0,586$ ). Nicht für die kleine Fallzahl korrigiert sind also ca. 59 % der Varianz der „Overhydration“ durch die Gerade vorhergesagt. Legt man nun die durch die multiple Regression errechnete Gerade zu Grunde, kann man die nicht standardisierten vorhergesagten Werte nutzen, um eine Art zusammengefügtes Streudiagramm zu erstellen. Auf der X-Achse befinden sich also die nicht standardisierten vorhergesagten Werte und auf der Y-Achse die per Bioimpedanzmessung festgestellten Werte.

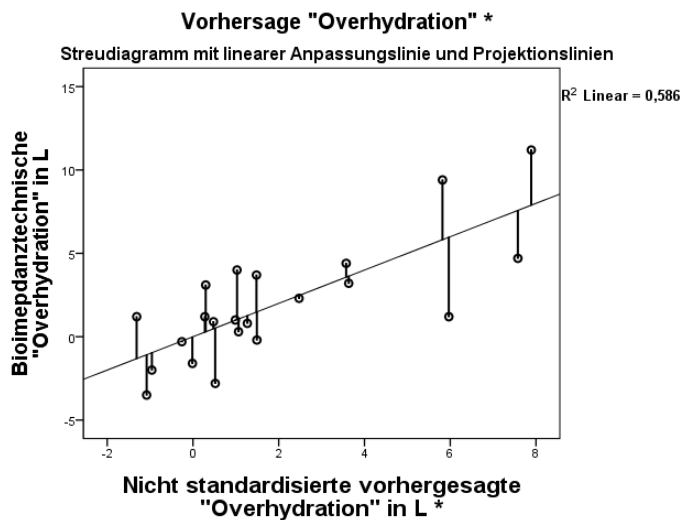


Abb. 51

Man sieht, dass sich in dieser konstruierten Darstellung die Punkte besser an die Gerade „anschmiegen“. Der mit dargestellte  $R^2$ -Wert dieser Gerade entspricht dem oben besprochenen. Somit könnte man postulieren, die Grundgesamtheit aus HD- und PD-Patienten betrachtend, dass die Laborwerte Troponin T und Albumin eine Überwässerung zufriedenstellend gut vorhersagen können.

### 6.6) Multiple lineare Regression zur Vorhersage der korrigierten „Overhydration“

Selbige Untersuchung wurde noch einmal durchgeführt, diese Mal jedoch zur Vorhersage der für die PD-Flüssigkeit korrigierten „Overhydration“. Interessanterweise wurden durch die multiple lineare Regression dieselben Prädiktoren gewählt in selbiger Reihenfolge, es wurde jedoch bis Modell 3 gerechnet und somit ein weiterer Prädiktor eingefügt, nämlich NT-proBNP (vor Dialyse bei HD-Patienten). Modell 3 wurde in der ANOVA als statistisch signifikant getestet. Somit ergab sich in Modell 3 die folgende Reihenfolge (nicht standardisierte B-Koeffizienten in Klammern): **Troponin T** (B: 34,7, 95%-Konfidenzintervall: [8,5;61,1],  $p = 0,012$ ), **Albumin** (B:-0,35, 95%-Konfidenzintervall:[-0,59;-0,11],  $p = 0,007$ ) und **NT-proBNP** (B: $8,38 \times 10^{-5}$ , 95%-Konfidenzintervall:[ $1,8 \times 10^{-5}$ ; $15,0 \times 10^{-5}$ ],  $p = 0,016$ ). Die Variabilität ist zu 83 % (Troponin T), 93 % (Albumin) bzw. 88 % (NT-proBNP) einzigartig und wird jeweils von keiner anderen Variablen vorhergesagt. Die optische Kontrolle der Residuen war gut, es könnte jedoch ein Problem aufgrund von Heteroskedastizität bestehen in der Analyse. Die Richtungen der im Modell eingeschlossenen Prädiktoren bleiben natürlich erhalten, so ist auch wie bereits zuvor ein Ansteigen des NT-proBNP mit einem Ansteigen der korrigierten „Overhydration“ assoziiert, was ja auch an den nicht standardisierten B-Koeffizienten erkennbar ist. Die zu Grunde liegenden Korrelationen mit ihren Korrelationskoeffizienten und jeweiligen p-Werten sind an dortiger Stelle besprochen. Im Folgenden werden erneut die zu Grunde liegenden Korrelationen gezeigt, dieses Mal jedoch mit Angabe der  $R^2$ -Werte und Darstellung der Projektionslinien.

**Troponin T\* und korrigierte "Overhydration" \*\***

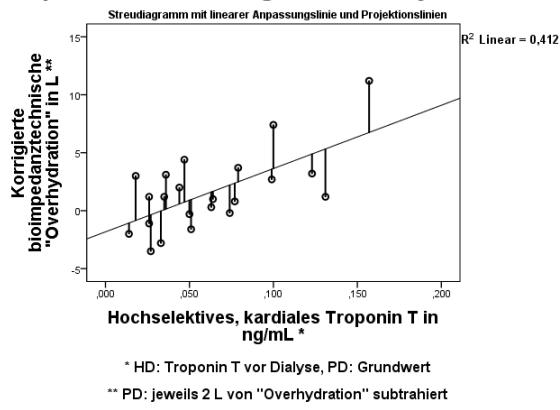


Abb. 52

**Albumin und korrigierte "Overhydration" \***

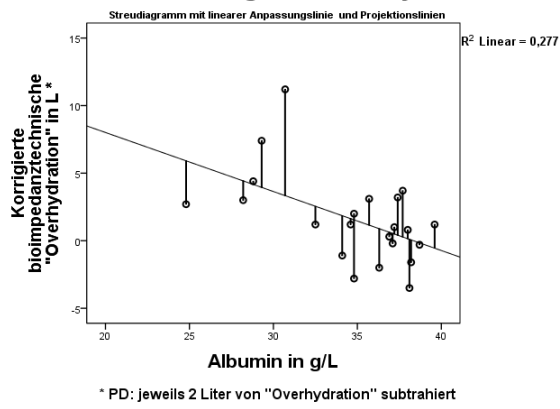


Abb. 53

**NT-proBNP \* und korrigierte "Overhydration" \*\***

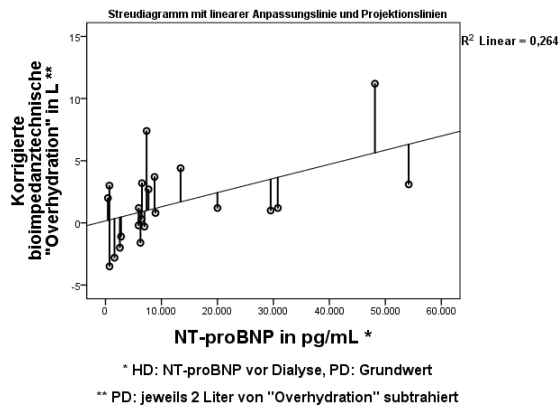
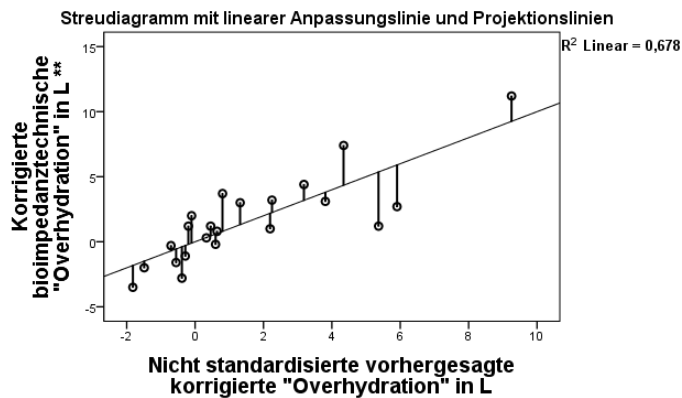


Abb. 54



### Vorhersage korrigierte "Overhydration" \* \*\*



\* Prädiktoren: HD-Patienten: Troponin T vor Dialyse, Albumin und NT-proBNP vor Dialyse, PD-Patienten: Grundwerte von Troponin T, Albumin und NT-proBNP

\*\* PD: jeweils 2 L von "Overhydration" subtrahiert

Abb. 55

Auch hier sind die quadrierten R-Werte in den zu Grunde liegenden Korrelationen jeweils kleiner (Troponin: 0,412, Albumin: 0,277, NT-proBNP: 0,264) als der R<sup>2</sup>-Wert der durch multiple lineare Regression entstandenen Gerade (R<sup>2</sup>: 0,678). Die mittels der drei Prädiktoren berechneten nicht standardisierten vorhergesagten Werte zeigen eine bessere Übereinstimmung mit den gemessenen und korrigierten „Overhydration“-Werten als jeder der einzelnen Prädiktoren. Die Variabilität der korrigierten „Overhydration“ wird zu ca. 68 % (bzw. für die kleine Fallzahl korrigiert: 62 %) durch die Prädiktoren Troponin T (vor Dialyse bei HD-Patienten), Albumin und NT-proBNP (vor Dialyse bei HD-Patienten) vorhergesagt.

### 6.7) Ergebnis in Hinblick auf das primäre Studienziel

Wann ist der beste Zeitpunkt der Durchführung einer echokardiografischen Untersuchung bei Hämodialysepatienten? Die Antwort muss wohl lauten, dass dies von der spezifischeren Fragestellung abhängt, die man an die Echokardiografie hat. Wir haben zeigen können anhand der Untersuchung der beiden Extremsituationen, dass es einen deutlichen Unterschied macht, in welchem zeitlichen Zusammenhang zur Dialyse die Untersuchung durchgeführt wird.

Möchte man analog zu Alarrayed et al. eine Vorhersage zur intradialytischen Hypotension treffen, so ist die Untersuchung vor Dialyse angezeigt. Auch die Beurteilung atrialer elektromechanischer Leitungszeit und die Beurteilung ventrikulärer mechanischer Dyssynchronität ist sicherlich prädialytisch am ausgeprägtesten. Erstere stellt eine Abschätzung zur Gefahr der Entwicklung von Vorhofflimmern dar, zweitere kann helfen einzuschätzen, ob eine Gefahr von tödlichen Herzrhythmusstörungen in der Hyperhydratation besteht (vgl. Hayashi et al.).

Ein grundlegendes Problem, das Chawla et al. ausführlich adressierten, ist die funktionelle Überschneidung von Hyperhydratation und diastolischer Dysfunktion. Noch präziser ausgedrückt, kann man vor HD nicht zwischen Hyperhydratation und struktureller/ funktioneller diastolischer Dysfunktion unterscheiden. Die Parameter der diastolischen Dysfunktion sind vorlastabhängige Parameter und somit verstärkt in der prädialytischen Untersuchung vorhanden. Trotzdem ist die Prävalenz von konzentrischer Linksherzhypertrophie mit konsekutiver diastolischer Dysfunktion bei Hämodialysepatienten hoch. Diese geht bekannterweise mit Herzinsuffizienz mit

erhaltener Ejektionsfraktion einher. Zapolski et al. beschrieben außerdem den Zusammenhang zwischen aortaler Steifigkeit, welche bei HD-Patienten akzeleriert ist, und diastolischer Dysfunktion. Die Unterscheidung ist wichtig, da man weiß, dass sich bei struktureller/ funktioneller diastolischer Dysfunktion eine zu hoch angesetzte Ultrafiltration negativ auf die Füllungsdrücke ausüben kann. Wohingegen bei hauptsächlich durch Hyperhydratation verursachter diastolischer Dysfunktion ein hoher Flüssigkeitsentzug zur Dyspnoelinderung notwendig ist.

Unter anderem deswegen schlagen Chawla et al. ein neuartiges, auf den NYHA-Kriterien beruhendes, dynamisches Assessment vor und nach Dialyse vor. Hierbei soll im Schritt eins festgestellt werden, ob eine funktionelle oder strukturelle Herzerkrankung echokardiografisch vorliegt. Hierbei sollte also den Überlegungen folgend, die echokardiografische Untersuchung in Euvolämie durchgeführt werden, also postdialytisch. Wobei einige HD-Patienten, die es tolerieren, mit einem Flüssigkeitsdefizit aus der Dialysebehandlung gehen. Ganz akademisch gedacht müsste man also abwarten bis Euvolämie herrscht, getestet beispielsweise per Bioimpedanzmessung, und genau dann echokardiografieren.

Der ausschlaggebende Punkt an Chawla et al.s Vorschlag ist jedoch die Dynamik des Assessments vor und nach Dialyse. Unter gleichzeitiger gedanklicher Beachtung von strukturellen Herzerkrankungen und primären pulmonalen Erkrankungen. Es ist ein Assessment, welches die derzeitigen Erkenntnisse und Möglichkeiten gut zusammenfasst. Das Ansprechen der Herzinsuffizienzsymptome (Dyspnoe) auf die Ultrafiltration bietet hierbei den Unterscheidungspunkt zwischen Hyperhydratation und struktureller/ funktioneller Herzerkrankung. Letztlich muss jedoch, wie die Autoren selbst erwähnen, in künftigen Studien geprüft werden, inwieweit diese Evaluationsemethodik umsetzbar ist und Vorteile im Hinblick auf die Risikostratifizierung bringt.

Das Klassifikationssystem von Chawla et al. außer Acht lassend, ist die ursprünglich aus rein praktischen Gründen am dialysefreien Tag durchgeführte Echokardiografie ebenfalls in gewisser Weise vorteilhaft. Man befindet sich nicht in einer Extremsituation. Man erhält günstigerweise einen „Durchschnittswert“ weder in starker Hypo- noch starker Hyperhydratation. Die beteiligten Ärzte (also im engeren Sinne Kardiologen und Nephrologen) müssen sich nur im Klaren sein, welche Herzfunktionen besonders schwanken im Rahmen der Flüssigkeitsfluktuation. Nur so ist eine differenzierte Beurteilung möglich. Um die Einflüsse des schwankenden Flüssigkeitshaushaltes jedoch vergleichbar und überschaubar zu halten, ist es sicherlich empfehlenswert, während eines kurzen Intervalls zu echokardiografieren. Für einen Patienten, der montags, mittwochs und freitags dialysiert wird, wäre das also Dienstag oder Donnerstag. Wenn man dann noch zur gleichen Zeit echokardiografiert, zu der sonst die Dialyse wäre, also auch vormittags oder nachmittags, müsste man ja in der Tat ein gutes „Durchschnittsbild“ erhalten in der Hälfte der Zeit zur nächsten Dialyse. Diese Überlegung stützt sich jedoch auf die Annahme einer linearen Zunahme der Hyperhydratation, was sicherlich nicht vollständig der Fall ist. Auch wenn die Überwässerung für die ggf. recht akademische Fragestellung des „unabhängigen“ Vorliegens einer strukturellen bzw. funktionellen Herzerkrankung wichtig ist, so ist sie ja trotzdem ein wichtiger pathophysiologischer Faktor, der ruhig auch Abbildung in der „routinemäßigen“ echokardiografischen Untersuchung finden soll. Der Knackpunkt ist dann wie bereits erwähnt mehr die Bewertung der Ergebnisse. Doch das hängt ja mehr

mit der Edukation und Kommunikation der beteiligten Ärzte zusammen. Wir sehen in unserer Kohorte, dass die kardialen Dehnungs- und Schädigungsparameter Troponin T und NT-proBNP vor Dialysebehandlung höher sind und durch die Dialysebehandlung signifikant gesenkt werden können. Auch die Parameter der diastolischen Dysfunktion bzw. im weitesten Sinne der Hyperhydratation (E/A, E/E', linksatriale Volumina) sind vor Dialyse signifikant höher als danach. Sollte großer Dissens zwischen Hyperhydratation und struktureller bzw. funktioneller Dysfunktion bestehen, so sollte eine Echokardiografie in strenger Euvolämie durchgeführt werden.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass unter akademischer Fragestellung und im Rahmen der Ausweitung der vorliegenden Pilotstudie ein Ansatz wie von Chawla et al. vorgeschlagen sicherlich hoch interessant wäre. Für die alltägliche Praxis postuliere ich, dass der beste Zeitpunkt der Durchführung einer Echokardiografie am dialysefreien Tag, in einem kurzen Intervall, möglichst in der Mitte der dialysefreien Zeit ist. Da dies praktisch gut durchführbar ist und die Einflüsse einer möglicherweise vorliegenden strukturellen Herzerkrankung und gleichzeitig einer mittleren Hyperhydratation abgebildet werden. Wenn es logistisch gut umsetzbar ist, da beispielsweise die kardiologische Praxis und die Dialyseeinrichtung in enger räumlicher Nähe sind, so bietet die Echokardiografie nach Dialyse (möglichst in Euvolämie) o.g. Vorteile. Letztlich könnte die vorliegenden Ausführungen Anlass bieten, eine höhere fachliche sowie womöglich auch räumliche Zusammenarbeit zwischen Kardiologen und Nephrologen zu fördern.

Die vorliegende Arbeit stützt jedoch auch die These, dass zum Assessment einer Hyperhydratation (hier gemessen per Bioimpedanzanalyse) die Echokardiografie weniger geeignet ist. Die Laborparameter Troponin T, Albumin und NT-proBNP stehen in engem Zusammenhang mit der Überwässerung und können, insbesondere im Tripel, diese gut vorhersagen. Dieser Umstand ist für die Praxis natürlich von Vorteil, als dass diese Laborbestimmungen vergleichsweise routinemäßig zur Verfügung stehen.

## **6.8) Ergebnis in Hinblick auf das sekundäre Studienziel**

Im Hinblick auf die kardiale Gesundheit der Dialysepatienten an unserem Zentrum lässt sich zum einen festhalten, dass unsere HD-Patienten eine höhere diastolische Dysfunktion hatten als unsere PD-Patienten, auch waren die LA-Volumina und die LA-Indices bei den HD-Patienten höher. Das Patientenalter korrelierte zudem signifikant positiv mit dem LA-Index (nach Dialyse für HD-Patienten). Weiterhin hatten ältere Dialysepatienten (HD und PD) ein höheres NYHA-Stadium. Der LA-Index korrelierte tendenziell mit der Gesamtdialysedauer. Sowohl HD- als auch PD-Patienten haben z.T. eine hoch ausgeprägte diastolische Dysfunktion. Die Gruppen sind sicherlich zu klein, um einen repräsentativen Vergleich anzustellen. Dennoch kann man festhalten, dass die PD-Patienten unserer Kohorte tendenziell kardial gesünder waren, aber auch jünger und sicherlich aktiver. Trotzdem wiesen sie diesselben kardialen Probleme auf wie die HD-Patienten. Dies stützt die These, dass terminale Niereninsuffizienz bestimmte kardiale Erkrankungen nach sich zieht, auch unabhängig vom gewählten Nierenersatzverfahren.

Die Gesamtdialysedauer (HD und PD) korrelierte positiv mit dem FGF 23 trotz der laborseitigen Angabe von Cut-off-Werten. Durch die mögliche Bindung von FGF 23 bei hohen Konzentrationen an kardiale FGF-Rezeptoren mit Auslösung eines

prohypertrophen Genprogrammes wird ein möglicher biochemischer Link geschaffen zwischen Niereninsuffizienz und kardialer Hypertrophie (vgl. Faul et al.). FGF 23 könnte sich zudem als früher Verlaufspareter der chronischen Niereninsuffizienz eignen.

Die klinisch bestimmte Herzinsuffizienz korrelierte positiv mit dem Troponin T und dem NT-proBNP. Dies kann zeigen, dass diese Parameter gerade im Zusammenhang mit terminaler Niereninsuffizienz als Herzdehnungs- und –schädigungsparameter verwendet werden können. Hierbei scheint sowohl eine diastolische als auch eine systolische Herzinsuffizienz eine Rolle zu spielen. So war ein höheres E/A-Verhältnis (vor Dialyse für HD-Patienten) mit höherer Herzinsuffizienz korreliert. Ein höheres Troponin T (vor Dialyse für HD-Patienten) war ebenfalls positiv mit dem E/A-Verhältnis assoziiert. Dieser vorlastabhängige Wert in Korrelation mit dem kardialen Schädigungsparameter Troponin T könnte für eine (aggravierte) diastolische Dysfunktion vor Dialyse für HD-Patienten sprechen. Natürlich sind die ggf. chronisch überwässerten PD-Patienten in der Grundgesamtheit enthalten. Dazu passend waren in unserer Kohorte das Troponin T und auch das NT-proBNP positiv korreliert mit der bioimpedanztechnischen „Overhydration“. Dennoch war ein höheres Troponin T (vor Dialyse für HD-Patienten) in unserer Kohorte auch mit einer niedrigeren Ejektionsfraktion korreliert (vor Dialyse für HD-Patienten), also einem Parameter der systolischen Funktion. Die Kombination aus systolischer Dysfunktion und im Falle der HD-Patienten wechselnden diastolischen Dysfunktion stellt sicherlich eine besondere kardiale Belastungssituation für terminal niereninsuffiziente Patienten dar. Die möglicherweise zugrunde liegenden pathophysiologischen Vorgänge wie endotheliale Schädigung durch urämische Toxine, Gefäß- und Herzklappenkalzifikationen, Störungen des Mineralstoffwechsels, akzelerierte Arterio- und Atherosklerose und hypertone Kreislaufdysregulation sind bereits ausführlich dargestellt worden.

## 7.) Diskussion

Ein grundlegender Zusammenhang, der durch die vorliegende Arbeit untermauert wird, ist, dass terminale Niereninsuffizienz ein hohes kardiovaskuläres Risiko erzeugt. Die modifizierbaren Faktoren, die dieses Risiko erhöhen, müssen bekannt sein und kontrolliert werden. Dazu ist eine gründliche klinische und apparative Evaluation mit hoher Regelmäßigkeit entscheidend für die Dialysepatienten. Welche Modifikationsmöglichkeiten dieser Risikofaktoren kennen wir heute schon? Dazu zählt, dass eine längere Dauer der Dialysesitzung zu einem Überlebensvorteil führt im Falle der HD-Patienten. Mikronährstoffe und Proteine müssen adäquat ersetzt bzw. zugeführt werden bei Dialysepatienten. Sportliche Betätigung ist auch für Dialysepatienten im Rahmen ihrer Möglichkeiten empfehlenswert, unter anderem zur besseren Elimination von Phosphat, Verminderung der arteriellen Steifheit, Verbesserung der endothelialen Dysfunktion, Verminderung des systolischen und diastolischen Blutdruckes, Verminderung der ROS-Bildung und zur Vermehrung von Biopterin<sup>35</sup> Kochsalzarme Ernährung und frühe Anwendung von Phosphatbindern ist sicherlich von Vorteil. Eine phosphatarme Ernährung ist in der westlichen Welt schwierig zu erreichen. Phosphat befindet sich in Proteinen, Milchprodukten und Zusatzstoffen bzw. Konservierungsmitteln. Die einfachste Empfehlung umfasst den Rat, mehr Vollkorn, weniger Fleisch und weniger Fertignahrungsmittel zu konsumieren.

<sup>159</sup> Patienten mit chronischer Nierenerkrankung sollte man eine Beendigung des Rauchens nahe legen. <sup>36</sup> Zusätzlich zur Aufgabe des Rauchens sind zusammengefasst folgende Interventionen der Lebensgewohnheiten empfehlenswert: niedriger Kochsalzkonsum, erniedrigter Konsum von Proteinen, Vermeidung von krankhaftem Übergewicht und eben körperliche Ertüchtigung. Medikamentös können folgende Ziele erreicht werden: Therapie eines Bluthochdrucks, Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, Lipidkontrolle, ggf. Thrombozytenaggregationshemmung, Verbesserung der Hämoglobinkonzentration (ggf. mit Erythropoietinpräparat), Phosphatbindung, Vitamin-D-Substitution und ggf. Harnsäuresenkung. Medikamentöse Maßnahmen werden meist umgesetzt, wobei Lebensstilmodifikation sicherlich schwieriger zu "verschreiben" und kontrollieren sind. <sup>36</sup> Chronische Niereninsuffizienz kann als ein Zustand der Proteinintoleranz verstanden werden, da urämische Toxine häufig von Proteinen abgeleitet sind. Demnach ist eine Empfehlung für Dialysepatienten, eine proteinreduzierte Diät zu verfolgen. Außerdem ist es allgemein so, dass proteinreiche Nahrung auch salzreich, kaliumreich und wie bereits erwähnt phosphatreich ist, was das Anleiten zu einer proteinreduzierten Diät weiter stützt. Eine negative Proteinbilanz hingegen sollte vermieden werden. <sup>6</sup> Zu den bekannten endothelschädigenden Molekülen zählen wie bereits beschrieben ADMA, Homocystein, AGEs, Indoxylsulfat und p-Cresylsulfat. Die Proteinbindung dieser Moleküle ist verschieden (kovalent für Homocystein und AGEs, nicht kovalent für p-Cresylsulfat und Indoxylsulfat). Die Reversibilität der Bindung zu Albumin beeinflusst auch deren Entfernung, z.B. während der Dialyse. <sup>37</sup> Durch verschiedene Veränderungen der Dialysemethodik kann eine erhöhte Entfernung von proteingebundenen urämischen Toxinen erreicht werden (z.B. tägliche Dialyse, Hämodiafiltration, Zusatz von Aktivkohle zum Dialysat und andere). Patienten, die mit Peritonealdialyse behandelt werden haben meist niedrigere Level an proteingebundenen urämischen Toxinen, wobei der Grund dieses Unterschiedes nicht gut geklärt ist. Auf jeden Fall verbessert eine erhaltene Restnierenfunktion die Ausscheidung von proteingebundenen Toxinen. <sup>37</sup> Es gibt auch medikamentöse Ansätze, urämische Toxine zu vermindern, wie z.B. "AST-120", einem Stoff, der AGE und Indoxylsulfat im Darm binden kann. Oder auch die Gabe von N-Acetylcystein, um ADMA und Homocystein zu senken. Ob das einen Überlebensvorteil bietet, ist jedoch unklar. <sup>37</sup> Parodontitis kann das proinflammatorische Milieu verstärken und auch insgesamt das kardiovaskuläre Risiko erhöhen, demnach sollten insbesondere Dialysepatienten einen gesunden Zahnstatus erhalten. <sup>115</sup>

Die Hyperhydratation ist einer der Hauptschädigungsmechanismen bei terminaler Niereninsuffizienz. Somit ist es umso wichtiger, das Optimalgewicht gewissenhaft und ggf. unter Zuhilfenahme von apparativen Untersuchungen wie zum Beispiel Röntgen-Thorax, Bioimpedanzmessung, Messung von „Ultrasound Lung Comets“, V. cava-inferior-Ultraschall und Ähnlichem zu ergänzen.

PD-Patienten eignen sich nicht im eigentlichen Sinne als Kontrollgruppe. Durch die Folgen der Urämie, der Störung des Mineralstoffwechsels und der Hyperhydratation sind sie in ähnlichem Maße einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität ausgesetzt. Im klinischen Alltag muss insbesondere bei PD-Patienten auf Symptome der Unterdialyse geachtet werden und ggf. ein Wechsel der Nierenersatzmodalität mit dem Patienten diskutiert werden.

Die gewählte Vorgehensweise der Bioimpedanzmessung unmittelbar nach HD könnte fehlerbehaftet sein, da Effekte eines Dysäquilibriums zu einer abweichenden Messung von extra- und intrazellulärem Wasser führen können. Bei Festhalten an der Messung nach HD hätte man ggf. eine 30 minütige Pause zwischen Therapieende und Messung einhalten müssen.<sup>58</sup> Alternativ stünde die Messung vor Dialyse zur Verfügung, welche dann natürlich chronische und intermittierende Überwässerung zusammen abbildet.

Wie in vielen Gebieten der Wissenschaft ergibt sich nach der Untersuchung der Einzelteile eines Gebildes häufig die Notwendigkeit, das "Puzzle" wieder zusammen zu fügen. Im Hinblick auf unsere Arbeit eignet sich hierzu das Konzept der kardio-pulmonalen-renalen Interaktion, eng verbunden mit dem Konzept des "Organ Crosstalk". Diese Kommunikation zwischen den großen Organen des Körpers passiert auf humoraler, mechanischer und zellulärer Ebene. Im Falle der Dysfunktion eines der drei großen Organe folgt fast unausweichlich ein "Weiterreichen" der Pathophysiologie auf die gegebenenfalls nicht primär erkrankten Organe, meist ist hierbei eine akute von einer chronischen Reaktion abzugrenzen. Wobei man festhalten muss, dass die Annahme, dass es ein primär erkranktes Organ gibt und die anderen Organe nur sekundär oder gar tertiär erkranken sicherlich ein Denkmodell zur Vereinfachung der pathophysiologischen Zusammenhänge darstellt. Die Definition von "kardiorenenalen", "pulmonalrenalen" und "hepatorenenalen" Syndromen zeigt jedoch, dass die klinische Anwendbarkeit gegeben ist.

So ist die hohe Mortalität von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wie bereits mehrfach erwähnt überwiegend kardiovaskulärer Ursache. Beispielhaft kann hierbei das FGF 23 genannt werden, welches bei Niereninsuffizienz vermehrt produziert wird und wie bereits erwähnt eine Herzhypertrophie sowie verschiedene metabolische Veränderungen verursachen kann. Linksventrikuläre Hypertrophie wiederum ist der Ausgangspunkt einer fortschreitenden Herzdysfunktion, welche letztlich zu Herzinsuffizienz und plötzlichen Herztod führen kann. Häufig wird dies auch urämische Kardiomyopathie genannt mit kardialem Remodeling.<sup>160</sup>

In einer Ausweitung der vorliegenden Pilotstudie könnte man ggf. den Ansatz von Chawla et al. mit einbeziehen, um die Vorteile eines dynamischen Assessments zusätzlich zur Echokardiografie vor und nach Dialyse zu untersuchen. Der Pilotstudiencharakter der Studie ist sicherlich erkennbar. Dennoch konnten trotz der geringen Fallzahl einige Erkenntnisse gewonnen werden, welche die temporale Beziehung der Echokardiografie zur Hämodialysetherapie und das kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz besser einzuordnen helfen.

## Anhang

Grunddaten der gesamten untersuchten Kohorte der Dialysepatienten							
Merkmal	n	Lagemaß	Ausprägung				
<b>Allgemeine Merkmale</b>							
Hämodialysepatienten	19	Anzahl (%)	19 (79 %)				
Geschlecht (HD-Patienten)	19	Anzahl (%)	weiblich 5 (26%)	männlich 14 (74%)			
Peritonealdialysepatienten	5	Anzahl (%)	5 (21 %)				
Geschlecht (PD-Patienten)	5	Anzahl (%)	weiblich 2 (40%)	männlich 3 (60%)			
Gesamtdialysedauer in Monaten	24	MW ± SD	63 (± 58)				
Alter in Jahren	24	MW ± SD	60 (± 15)				
Aktuelles Gewicht in kg	24	MW ± SD	78 (± 15)				
Urie	24	Anzahl (%)	(71 %)	)			
Differenz zwischen aktuellem und vom Nephrologen festgelegten	24	MW ± SD	0,76 (± 0,8)				
Herzinsuffizienzzeichen	24	Anzahl (%)	Ja: 16 (66,7 %)	Nein: 5 (20,8 %)	Nicht determinierbar: 3 (12,5 %)		
Herzinsuffizienz nach (modifizierten) NYHA-Kriterien	24	Anzahl (%)	I: 5 (20,8 %)	II: 2 (8,3 %)	II-(III): 7 (29,2 %)	II-III: 3 (12,5%)	III: 2 (8,3 %)
			Nicht determinierbar: 5 (20,8 %)				
<b>12-Kanal-EKG</b>							
Rhythmus im EKG	24	Anzahl (%)	Sinusrhythmus: 18 (75 %)	Absolut arrhythmisch: 4 (16,7 %)	Schrittmacherrhythmus: 2 (8,3 %)		
Herzfrequenz im EKG	24	MW ± SD	67 (± 12)				
Lagetyp im EKG	24	Anzahl (%)	(8,3 %)	links: 13 (54,2 %)	rechts: 1 (4,2 %)	links: 6 (25 %)	rechts: 2 (8,3 %)
QTc nach Bazett in ms	18	MW ± SD	419 (± 38)				
QRS in ms	24	MW ± SD	91 (± 32)				
Blockbild im EKG	24	Anzahl (%)	kein Blockbild: 17 (70,8 %)	LAH: 2 (8,3 %)	LAH u. RSB: 1 (4,2 %)	LSB: 1 (4,2 %)	RSB: 1 (4,2 %)
			Nicht determinierbar: 2 (8,3 %)				
<b>Bioimpedanzmessung</b>							
"Overhydration" in L	22	MW ± SD	1,9 (± 3,5)				
Gesamtkörperwasser in L	22	MW ± SD	40 (± 9)				
Extrazelluläres Wasser in L	22	MW ± SD	19 (± 4,5)				
Intrazelluläres Wasser in L	22	MW ± SD	21 (± 5,3)				
Lean Tissue Index in kg/m <sup>2</sup>	22	MW ± SD	14 (± 3,6)				
Fat Tissue Index in kg/m <sup>2</sup>	22	MW ± SD	11 (± 6)				
Körperzellmasse in kg	22	MW ± SD	24 (± 9)				
Relative Überwässerung in % ("Overhydration"/ Extrazelluläres Wasser	22	MW ± SD	8 (± 16)				

(Fortsetzung)			
Merkmal	n	Lagemaß	Ausprägung
<b>Ausgewählte echokardiografische Parameter (HD: vor Dialyse, PD: Grundwert)</b>			
Diastolische Interventrikularseptumdicke in cm	22	MW ± SD	1,42 (± 0,33)
Systolische Interventrikularseptumdicke in cm	22	MW ± SD	1,79 (± 0,43)
Diastolische Hinterwanddicke in cm	21	MW ± SD	1,38 (± 0,39)
Ejektionsfraktion nach Teichholz in %	19	MW ± SD	49 (± 20)
Interventrikularseptumdicke in %	21	MW ± SD	29 (± 22)
Aortenwurzel in cm	17	MW ± SD	3,4 (± 0,6)
Aortenwurzel normalisiert auf die Körpergröße in cm/m <sup>2</sup>	17	MW ± SD	9,4 (± 3,3)
Max. E-Wellen-Geschwindigkeit in cm/s	20	MW ± SD	101 (± 45)
Max. A-Wellen-Geschwindigkeit in cm/s	16	MW ± SD	80 (± 27)
Ejektionsfraktion nach Simpson in %	21	MW ± SD	57 (± 11)
Linksatriales Volumen in mL	19	MW ± SD	89 (± 36)
Linksatriales Volumen normalisiert auf Körpergröße in ml/m <sup>2</sup>	19	MW ± SD	45 (± 20)
E/A	16	MW ± SD	1,22 (± 0,48)
E/E'	20	MW ± SD	14,4 (± 6,0)
<b>Ausgewählte Laborparameter</b>			
Hb in mmol/L	23	MW ± SD	7,57 (± 0,84)
Erythrozyten in 10 E12/L	23	MW ± SD	3,95 (± 0,51)
MCV in fL	23	MW ± SD	95 (± 7,55)
Leukozyten in 10 E9/L	23	MW ± SD	5,94 (± 2,19)
Phosphat in mmol/L	24	MW ± SD	1,66 (± 0,52)
CK in U/L (HD: vor Dialyse, PD: Grundwert)	24	MW ± SD	83,1 (± 64,5)
CK-MB in U/L (HD: vor Dialyse, PD: Grundwert)	24	MW ± SD	12,0 (± 5,3)
Troponin T in ng/mL (HD: vor Dialyse, PD: Grundwert)	24	MW ± SD	0,038)
Albumin in g/L	24	MW ± SD	34,4 (± 4,1)
CRP in mg/L (CRP < 1 ist gleich 1 gesetzt)	24	MW ± SD	8,47 (± 20,2)
NT-proBNP in pg/mL (HD: vor Dialyse, PD: Grundwert)	24	MW ± SD	14439)
FGF 23 (FGF > 1300 und > 1350 sind gleich 1300 gesetzt)	24	MW ± SD	1216 (± 202)

Tabelle 2



Ausgewählte untersuchte Parameter aufgeteilt nach Hämö- und Peritonealdialysepatienten					
Merkmal	Lagemaß	Hämodialyse		Peritonealdialyse	
		n	Ausprägung	n	Ausprägung
<b>Allgemeine Merkmale</b>					
Gesamtdialysedauer in Monaten	MW ± SD	19	75 (± 59)	5	19 (± 13)
Alter in Jahren	MW ± SD	19	62 (± 15)	5	50 (± 7)
Differenz zw. vom Nephrologen festgelegten Optimalgewicht und aktuellem Gewicht in kg	MW ± SD	19	0,62 (± 0,3)	5	1,5 (± 1,5)
<b>Bioimpedanzmessung</b>					
Gesamtkörperwasser in L	MW ± SD	17	37 (± 7)	5	49 (± 12)
Intrazelluläres Wasser in L	MW ± SD	17	20 (± 4)	5	25 (± 6)
Extrazelluläres Wasser in L	MW ± SD	17	18 (± 3)	5	23 (± 6)
Lean Tissue Index in kg/m <sup>2</sup>	MW ± SD	17	14 (± 3)	5	16 (± 4)
Fat Tissue Index in kg/m <sup>2</sup>	MW ± SD	17	12 (± 6)	5	9 (± 5)
"Overhydration" in L	MW ± SD	17	1,23 (3,4)	5	4,26 (± 3,2)
Körperzellmasse in kg	MW ± SD	17	22 (± 7)	5	31 (± 11)
Relative Überwässerung in %	MW ± SD	17	5,7 (± 17)	5	16,8 (± 10)
<b>12-Kanal-EKG</b>					
QRS-Dauer in ms	MW ± SD	19	94 (± 32)	5	80 (± 35)
<b>Laborparameter</b>					
Erythrozytenzahl in 10 E12/L	MW ± SD	18	3,86 (± 0,51)	5	4,31 (± 0,34)
Erythrozytäres MCV in fl	MW ± SD	18	97 (± 7)	5	88 (± 4)
Erythrozytäres MCH in fmol	MW ± SD	18	1,96 (± 0,16)	5	1,81 (± 0,10)
CK-MB in U/L (vor Dialyse für HD)	MW ± SD	19	12,1 (± 5,3)	5	11,7 (± 6,1)
Troponin T in ng/mL (vor Dialyse für HD)	MW ± SD	19	0,0661 (± 0,039)	5	0,0574 (± 0,039)
Albumin in g/L	MW ± SD	19	35,5 (± 3,4)	5	30,2 (± 4,2)
CRP in mg/L (" $<1$ " = 1)	MW ± SD	19	10,0 (± 22,6)	5	2,33 (± 1,9)
FGF 23 in KRU/L (" $> 1300$ " und " $> 1350$ " = 1300)	MW ± SD	19	1194 (± 222)	5	1300 (± 0)
Parathormon in pg/mL	MW ± SD	19	244 (± 222)	5	232 (± 83)
NT-proBNP in pg/mL (vor Dialyse für HD)	MW ± SD	19	14370 (± 15461)	5	3794 (± 3526)
<b>Echokardiografische Parameter</b>					
Diastolische Hinterwanddicke in cm (vor Dialyse für HD)	MW ± SD	17	1,44 (± 0,41)	4	1,14 (± 0,19)
Aortenwurzel in cm (vor Dialyse für HD)	MW ± SD	14	3,3 (± 0,6)	3	3,9 (± 0,4)
Aortenwurzel normalisiert auf die Körpergröße in cm/m <sup>2</sup>	MW ± SD	14	8,79 (± 3,2)	3	12,03 (± 2,4)
Max. E-Wellen-Geschwindigkeit in cm/s (vor Dialyse für HD)	MW ± SD	15	116 (± 41)	5	55 (± 15)
Max. A-Wellen-Geschwindigkeit in cm/s (vor Dialyse für HD)	MW ± SD	11	80 (± 32)	5	79 (± 11)
Ejektionsfraktion nach Simpson in %	MW ± SD	16	56 (± 12)	5	58 (± 5)
Linksatriales Volumen in mL (vor Dialyse für HD)	MW ± SD	15	98 (± 32)	4	54 (± 27)
Linksatriales Volumen, auf Körpergröße normalisiert in mL/m <sup>2</sup> (vor Dialyse für HD)	MW ± SD	15	50 (± 19)	4	27 (± 13)
E/A (vor Dialyse für HD)	MW ± SD	12	1,38 (± 0,45)	4	0,75 (± 0,1)
E/E` (vor Dialyse für HD)	MW ± SD	15	16 (± 6)	5	9 (± 1,2)
E-Wellen-Dezelerationszeit in ms (vor Dialyse für HD)	MW ± SD	9	165 (± 54)	4	226 (± 77)
Shuntvolumen in L/min (nur vor Dialyse)	MW ± SD	13	1,46 (± 0,65)		

Tabelle 3

Ausgewählte Parameter der Hämodialysepatienten aufgeteilt nach vor und nach Dialysebehandlung					
Merkmal	Lagemaß	Vor Dialyse		Nach Dialyse	
		n	Ausprägung	n	Ausprägung
<b>Laborparameter</b>					
CK in U/L	MW ±SD	19	73 (± 53)	18	70,2 (± 52)
CK-MB in U/L	MW ±SD	19	12 (± 5)	18	11,9 (± 4,6)
Hochselektives, kardiales Troponin T in ng/mL	MW ±SD	19	0,0661 (± 0,0388)	19	0,0525 (± 0,0336)
NT-proBNP in pg/mL	MW ±SD	19	14370 (± 15461)	19	7039 (± 8635)
<b>Echokardiografische Parameter</b>					
Systolische Interventrikularseptumsdicke in cm	MW ±SD	17	1,85 (± 0,44)	15	1,78 (± 0,14)
Interventrikularseptumsdicke in %	MW ±SD	16	31 (± 23)	14	21 (± 13)
Diastolische Hinterwanddicke in cm	MW ±SD	17	1,44 (± 0,41)	17	1,34 (± 0,31)
Ejektionsfraktion nach Teichholz in %	MW ±SD	14	51 (± 20)	14	52 (± 15)
Max. E-Wellen-Geschwindigkeit in cm/s	MW ±SD	15	116 (± 41)	12	82 (± 37)
Max. A-Wellen-Geschwindigkeit in cm/s	MW ±SD	11	80 (± 32)	9	69 (± 18)
Ejektionsfraktion nach Simpson in %	MW ±SD	16	56 (± 12)	16	55 (± 12)
Linksatriales Volumen in mL	MW ±SD	15	98 (± 32)	15	86 (± 31)
Linksatriales Volumen normalisiert auf Körpergröße in mL/m <sup>2</sup>	MW ±SD	15	50 (± 19)	15	46 (± 17)
E/A	MW ±SD	12	1,38 (± 0,45)	12	1,21 (± 0,47)
E/E'	MW ±SD	15	16,1 (± 5,8)	15	13,2 (± 5,8)
E-Wellen-Dezelerationszeit in ms	MW ±SD	9	165 (± 54)	9	163 (± 60)

Tabelle 4

Zusammenfassung statistischer Vergleich zwischen Häm- und Peritonealdialysepatienten						
Merkmal	Daten vor Dialyse für HD-Patienten nutzend			Daten nach Dialyse für HD-Patienten nutzend		
	t: t-Test, u: Mann-Whitney-u-Test	n	Signifikanz (zweiseitig) = p-Wert	t: t-Test, u: Mann-Whitney-u-Test	n	Signifikanz (zweiseitig) = p-Wert
<b>Allgemeine Merkmale</b>						
Alter in Jahren	t	24	0,108			
Geschlecht	u	24	0,679			
Aktuelles Gewicht in kg	t	24	0,196			
Urie der Patienten	u	24	0,272			
Vom Nephrologen festgelegtes Optimalgewicht	t	24	0,228			
Differenz zw. vom Nephrologen festgelegten Gewicht und aktuellem Gewicht in kg	u	24	0,075			
Dialysedauer in Monaten	t	24	0,052			
Vorhandensein Zeichen von Herzinsuffizienz	u	21	0,553			
Herzinsuffizienz nach (modifizierten) NYHA-Kriterien	u	19	0,158			
<b>Bioimpedanzmessung</b>						
Overhydration in L				t	22	0,092
Total Body Water in L				t	22	0,011
Intrazelluläres Wasser in L				t	22	0,036
Lean Tissue Index in kg/m <sup>2</sup>				t	22	0,13
Fat Tissue Index in kg/m <sup>2</sup>				t	22	0,316
Gesamtkörperzellmasse in kg				t	22	0,039
Relative Überwässerung in %				t	22	0,185
<b>12-Kanal-EKG</b>						
Frequenz in /min	u	18	0,65			
Rhythmus	u	24	0,28			
Lagetyp	u	24	0,678			
PQ-Zeit in s	u	18	0,268			
QRS-Dauer in ms	u	24	0,113			
QTc nach Bazett	t	18	0,802			
Blockbild	u	22	0,638			
<b>Laborparameter</b>						
Hb in mmol/L	t	23	0,579			
Hämatokrit	t	23	0,651			
Erythrozyten in 10 E12/L	t	23	0,079			
MCV in fL	t	23	0,023			
MCH in fmol	t	23	0,062			
MCHC in mmol/L	t	23	0,522			
Leukozyten in 10 E9/L	t	23	0,563			
Thrombozyten in 10 E9/L	t	23	0,382			
Phosphat in mmol/L	t	24	0,751			
CK in U/L	u	24	0,183			
CK-MB in U/L	t	24	0,875			
Troponin T in ng/mL	t	24	0,661			
NT-proBNP in pg/mL	u	24	0,088	u	24	0,679
Albumin in g/L	u	24	0,012			
Parathormon in pg/mL	u	24	0,374			
CRP in mg/L (" $<1$ " = 1 gesetzt)	u	24	0,156			
FGF 23 in KRU/L (" $>1300$ " und " $>1350$ " sind gleich 1300 gesetzt)	u	24	0,55			

(Fortsetzung)						
	(HD: vor Dialyse)			(HD: nach Dialyse)		
	(Test)	n	p-Wert	(Test)	n	p-Wert
<b>Echokardiografische Parameter</b>						
Rechtsventrikulärer diastolischer Durchmesser in cm	t	20	0,444			
Diastolische Interventrikularseptumdicke in cm	t	22	0,466			
Systolische Interventrikularseptumdicke in cm	t	22	0,263			
Linksventrikulärer innerer diastolischer Durchmesser in cm	t	21	0,808			
Linksventrikulärer innerer systolischer Durchmesser in cm	t	20	1			
Systolische Hinterwanddicke in cm	t	20	0,253			
Diastolische Hinterwanddicke in cm	u	21	0,111	t	21	0,238
Fractional Shortening in %	t	20	0,801			
Enddiastolisches Volumen (Teichholz) in mL	t	21	0,791			
Endsystolisches Volumen (Teichholz) in mL	t	20	0,779			
Ejektionsfraktion (Teichholz) in %	t	19	0,681			
Interventrikularseptumdicke in %	t	21	0,654			
Aortenwurzel in cm	t	17	0,119	t	17	0,11
Aortenwurzel normalisiert auf Körpergröße in cm/m <sup>2</sup>	t	17	0,122	t	17	0,136
Linksatrialer Durchmesser in cm	t	17	0,369			
Max. E-Wellen-Geschwindigkeit in cm/s	t	20	0,005	t	17	0,137
Max. A-Wellen-Geschwindigkeit in cm/s	t	16	0,959	t	14	0,299
Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen in mL	t	20	0,682			
LVLs ap4 in cm	t	19	0,45			
LVLd ap4 in cm	u	19	0,803			
Linksventrikuläres endsystolisches Volumen in mL	t	20	0,902			
Ejektionsfraktion (MOD-sp4) in %	t	21	0,736			
Schlagvolumen (MOD-sp4) in mL	t	19	0,435			
Mitralklappen-Dezelerationszeit in ms	t	18	0,207			
Linksatriales Volumen in mL	t	19	0,023	t	19	0,077
LA-Index in mL/m <sup>2</sup>	t	19	0,032	t	19	0,049
E/A	t	16	0,017	t	16	0,08
E/E'	t	20	0,015	t	20	0,13
E-Wellen-Dezelerationszeit in ms	t	13	0,126	t	13	0,136
Aortenklappenfunktion	u	21	0,91			
Mitralklappenfunktion	u	21	0,171			

Tabelle 5

Zusammenfassung statistischer Vergleich der Hämodialysepatienten vor und nach Dialyse			
Merkmal	t: t-Test, u: Mann-Whitney- u-Test	n	Signifikanz (zweiseitig) = p-Wert
CK in U/L	t	18	0,29
CK-MB in U/L	t	18	0,82
Hochselektives, kardiales Troponin T in ng/mL	t	19	0,000067
NT-proBNP in pg/mL	u	19	0,000004
Rechtsventrikulärer diastolischer Durchmesser in cm	t	14	0,299
Diastolische Interventrikularseptumsdicke in cm	t	17	0,619
Systolische Interventrikularseptumsdicke in cm	t	15	0,068
Linksventrikulärer innerer diastolischer Durchmesser in cm	t	16	0,543
Linksventrikulärer innerer systolischer Durchmesser in cm	t	13	0,259
Systolische Hinterwanddicke in cm	t	14	0,315
Diastolische Hinterwanddicke in cm	t	17	0,068
Fractional Shortening in %	t	12	0,218
Enddiastolisches Volumen (Teichholz) in mL	t	15	0,402
Endsystolisches Volumen (Teichholz) in mL	t	12	0,467
Ejektionsfraktion (Teichholz) in %	t	11	0,126
Interventrikularseptumsdicke in %	t	13	0,137
Aortenwurzel in cm	t	13	0,472
Aortenwurzel normalisiert auf Körpergröße in cm/m <sup>2</sup>	t	12	0,687
Linksatrialer Durchmesser in cm	t	14	0,168
Max. E-Wellen-Geschwindigkeit in cm/s	t	10	0,001
Max. A-Wellen-Geschwindigkeit in cm/s	t	7	0,442
Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen in mL	t	13	0,582
LVLs ap4 in cm	t	12	0,808
LVLd ap4 in cm	t	12	0,209
Linksventrikuläres endsystolisches Volumen in mL	t	13	0,501
Ejektionsfraktion (MOD-sp4) in %	t	16	0,602
Schlagvolumen (MOD-sp4) in mL	t	12	0,484
Mitralklappen-Dezelerationszeit in ms	t	9	0,9
Linksatriales Volumen in mL	t	15	0,052
LA-Index in mL/m <sup>2</sup>	t	15	0,285
E/A	t	12	0,046
E/E'	t	15	0,000001
E-Wellen-Dezelerationszeit in ms	t	9	0,896
Aortenklappenfunktion	u	16	1
Mitralklappenfunktion	t	16	0,27
Trikuspidalklappenfunktion	t	16	0,038

Tabelle 6

## Literaturverzeichnis

1. Smart NA, Dieberg G, Ladhani M, Titus T. Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(6):CD007333.
2. United States Renal Data System. 2013 USRDS Annual Data Report, Volume 2, Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States 2013;verfügbar unter: <https://www.usrds.org/atlas13.aspx:154-464>.
3. Chawla LS, Herzog CA, Costanzo MR, et al. Proposal for a functional classification system of heart failure in patients with end-stage renal disease: proceedings of the acute dialysis quality initiative (ADQI) XI workgroup. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1246-52.
4. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:505-21.
5. Nigam SK, Wu W, Bush KT, Hoenig MP, Blantz RC, Bhatnagar V. Handling of Drugs, Metabolites, and Uremic Toxins by Kidney Proximal Tubule Drug Transporters. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:2039-49.
6. Weiner ID, Mitch WE, Sands JM. Urea and Ammonia Metabolism and the Control of Renal Nitrogen Excretion. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1444-58.
7. Palmer BF. Regulation of Potassium Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1050-60.
8. Palmer LG, Schnermann J. Integrated control of Na transport along the nephron. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:676-87.
9. Pluznick JL, Caplan MJ. Chemical and Physical Sensors in the Regulation of Renal Function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1626-35.
10. Mount DB. Thick ascending limb of the loop of Henle. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1974-86.
11. Pearce D, Soundararajan R, Trimpert C, Kashlan OB, Deen PMT, Kohan DE. Collecting duct principal cell transport processes and their regulation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:135-46.
12. Hamm LL, Nakhoul N, Hering-Smith KS. Acid-Base Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:2232-42.
13. Hoenig MP, Zeidel ML. Homeostasis, the milieu intérieur, and the wisdom of the nephron. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1272-81.
14. Kawanishi H, Yamashita HC. Dawn of Hemodiafiltration. *Contrib Nephrol*;2011:1-4.
15. Klein E. Proceedings, The Multidisciplinary Approach to Develop Artificial Organs. *Blood Purif* 2003;21:305-17.
16. Roy T. Historical milestones of a long pathway. *Contrib Nephrol* 2011;175:1-14.
17. Tattersall JE, Ward RA. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:542-50.
18. Locatelli F, Canaud B. Dialysis adequacy today: a European perspective. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3043-8.
19. Ronco C, Ricci Z. Renal replacement therapies: physiological review. *Intensive Care Med* 2008;34:2139-46.

20. Devaraj S, Duncan-Staley C, Jialal I. Evaluation of a method for fibroblast growth factor-23: a novel biomarker of adverse outcomes in patients with renal disease. *Metab Syndr Relat Disord* 2010;8:477–82.
21. Brostenau O, Engel C, Forberg J, et al. Skriptenheft für Medizinstudenten, Methodensammlung zur Auswertung klinischer und epidemiologischer Daten, IMISE-Report Nr. 6/2004. 2008.
22. Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby LM, Radcliff L, Carter TB. Understanding the pathophysiology of hemodialysis access problems as a prelude to developing innovative therapies. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:628–38.
23. Fontseré N, Cardozo C, Donate J, et al. Tunneled Catheters with Taurolidine-Citrate-Heparin Lock Solution Significantly Improve the Inflammatory Profile of Hemodialysis Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2014;58:4180–4.
24. Astor BC, Eustace JA, Powe NR, Klag MJ, Fink NE, Coresh J. Type of vascular access and survival among incident hemodialysis patients: the Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD (CHOICE) Study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1449–55.
25. Scholz H. Behandlung von Komplikationen nach Anlage von AV-Gefäßzugängen [Treatment of complications after arteriovenous access surgery]. *Chirurg* 2012;83:793–800.
26. Sidawy AN, Spergel LM, Besarab A, et al. The Society for Vascular Surgery: clinical practice guidelines for the surgical placement and maintenance of arteriovenous hemodialysis access. *J Vasc Surg* 2008;48:2–25.
27. Santoro D, Benedetto F, Mondello P, et al. Vascular access for hemodialysis: current perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014;7:281–94.
28. Fissell RB, Fuller DS, Morgenstern H, et al. Hemodialysis patient preference for type of vascular access: variation and predictors across countries in the DOPPS. *J Vasc Access* 2013;14:264–72.
29. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease, A historical perspective. *The Lancet* 2014;383:999–1008.
30. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care, The Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743–53.
31. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, et al. The Framingham Predictive Instrument in Chronic Kidney Disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:217–24.
32. Weiner DE. Chronic Kidney Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality, A Pooled Analysis of Community-Based Studies. *Journal of the American Society of Nephrology* 2004;15:1307–15.
33. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527–39.
34. Chung AWY, Yang HHC, Kim JM, et al. Arterial stiffness and functional properties in chronic kidney disease patients on different dialysis modalities, An exploratory study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2010;25:4031–41.
35. van Craenenbroeck AH, van Craenenbroeck EM, Kouidi E, Vrints CJ, Couttenye MM, Conraads VM. Vascular effects of exercise training in CKD: current evidence and pathophysiological mechanisms. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1305–18.
36. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk, Epidemiology, mechanisms, and prevention. *The Lancet* 2013;382:339–52.

37. Jourde-Chiche N, Dou L, Cerini C, Dignat-George F, Brunet P. Vascular incompetence in dialysis patients--protein-bound uremic toxins and endothelial dysfunction. *Semin Dial* 2011;24:327–37.
38. Taki K, Tsuruta Y, Niwa T. Indoxyl Sulfate and Atherosclerotic Risk Factors in Hemodialysis Patients. *Am J Nephrol* 2007;27:30–5.
39. Kochanek M, Said A, Lerma EV. Mineral metabolism in chronic kidney disease. *Dis Mon* 2015;61:425–33.
40. Chen NX, Moe SM. Vascular calcification: pathophysiology and risk factors. *Curr Hypertens Rep* 2012;14:228–37.
41. Schwarz U, Buzello M, Ritz E, et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrology, dialysis, transplantation* 2000;(15):218–23.
42. Peters SAE, Bakker M, den Ruijter HM, Bots ML. Added value of CAC in risk stratification for cardiovascular events, A systematic review. *Eur J Clin Invest* 2012;42:110–6.
43. Goodman William G., Goldin Jonathan, Kuizon Beatriz D., et al. Coronary-Artery Calcification in Young Adults with End-Stage Renal Disease Who Are Undergoing Dialysis. *N Eng J Med* 2000;(342):1478–83.
44. Sakata N. Modification of elastin by pentosidine is associated with the calcification of aortic media in patients with end-stage renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2003;18:1601–9.
45. Kendrick J, Chonchol M. The Role of Phosphorus in the Development and Progression of Vascular Calcification. *American Journal of Kidney Diseases* 2011;58:826–34.
46. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of Aortic Stiffness Attenuation on Survival of Patients in End-Stage Renal Failure. *Circulation* 2001;103:987–92.
47. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, et al. Association of Serum Phosphate with Vascular and Valvular Calcification in Moderate CKD. *Journal of the American Society of Nephrology* 2009;20:381–7.
48. Guerraty MA, Chai B, Hsu JY, et al. Relation of aortic valve calcium to chronic kidney disease (from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study). *Am J Cardiol* 2015;115:1281–6.
49. Avila-Diaz M, Mora-Villalpando C, Prado-Urbe MDC, et al. De novo development of heart valve calcification in incident peritoneal dialysis patients. *Arch Med Res* 2013;44:638–44.
50. Tian Y, Feng S, Zhan Z, et al. Risk Factors for New-Onset Cardiac Valve Calcification in Patients on Maintenance Peritoneal Dialysis. *Cardiorenal Med* 2016;6:150–8.
51. Di Lullo L, Gorini A, Bellasi A, et al. Fibroblast growth factor 23 and parathyroid hormone predict extent of aortic valve calcifications in patients with mild to moderate chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 2015;8:732–6.
52. Rattazzi M, Bertacco E, Del Vecchio A, Puato M, Faggini E, Pauletto P. Aortic valve calcification in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:2968–76.
53. Arneson TJ, Liu J, Qiu Y, Gilbertson DT, Foley RN, Collins AJ. Hospital treatment for fluid overload in the Medicare hemodialysis population. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1054–63.
54. Chazot C, Jean G. How is the heart best protected in chronic dialysis patients?: Control of extracellular volume. *Semin Dial* 2014;27:335–9.



55. Danziger J, Zeidel ML. Osmotic homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:852–62.
56. Wizemann V, Wabel P, Chamney P, et al. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2009;24:1574–9.
57. Onofriescu M, Siroopol D, Voroneanu L, et al. Overhydration, Cardiac Function and Survival in Hemodialysis Patients. *PLoS ONE* 2015;10:e0135691.
58. Wabel P, Moissl U, Chamney P, et al. Towards improved cardiovascular management, The necessity of combining blood pressure and fluid overload. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2008;23:2965–71.
59. Jaeger JQ, Mehta RL. Assessment of Dry Weight in Hemodialysis: An Overview. *J Am Soc Nephrol* 1999;(10):392–403.
60. Stenberg J, Lindberg M, Furuland H. Clinical praxis for assessment of dry weight in Sweden and Denmark, A mixed-methods study. *Hemodial Int* 2016;20:111–9.
61. Siroopol D, Hogas S, Voroneanu L, et al. Predicting mortality in haemodialysis patients: a comparison between lung ultrasonography, bioimpedance data and echocardiography parameters. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:2851–9.
62. Stewart GA, Gansevoort RT, Mark PB, et al. Electrocardiographic abnormalities and uremic cardiomyopathy. *Kidney International* 2005;67:217–26.
63. Nie Y, Zou J, Liang Y, et al. Electrocardiographic Abnormalities and QTc Interval in Patients Undergoing Hemodialysis. *PLoS ONE* 2016;11:e0155445.
64. Dhingra R, Ho Nam B, Benjamin EJ, et al. Cross-sectional relations of electrocardiographic QRS duration to left ventricular dimensions. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:685–9.
65. Kim SJ, Oh HJ, Yoo DE, et al. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and outcome in hemodialysis patients. *PLoS ONE* 2012;7:e35534.
66. Tsagalis G, Bakirtzi N, Manios E, et al. Atrial fibrillation in chronic hemodialysis patients: prevalence, types, predictors, and treatment practices in Greece. *Artif Organs* 2011;35:916–22.
67. Tiwari S, Schirmer H, Jacobsen BK, et al. Association between diastolic dysfunction and future atrial fibrillation in the Tromso Study from 1994 to 2010. *Heart* 2015;101:1302–8.
68. Brener ZZ, Thijssen S, Kotanko P, et al. The impact of residual renal function on hospitalization and mortality in incident hemodialysis patients. *Blood Purif* 2011;31:243–51.
69. Kim HW, Kim S-H, Kim YO, et al. Comparison of the impact of high-flux dialysis on mortality in hemodialysis patients with and without residual renal function. *PLoS ONE* 2014;9:e97184.
70. van der Wal, Willem M, Noordzij M, Dekker FW, et al. Full loss of residual renal function causes higher mortality in dialysis patients; findings from a marginal structural model. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2978–83.
71. Sumida K, Yamagata K, Iseki K, Tsubakihara Y. Different impact of hemodialysis vintage on cause-specific mortality in long-term hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:298–305.
72. Davies SJ, Davenport A. The role of bioimpedance and biomarkers in helping to aid clinical decision-making of volume assessments in dialysis patients. *Kidney International* 2014;86:489–96.
73. Dou Y, Zhu F, Kotanko P. Assessment of extracellular fluid volume and fluid status in hemodialysis patients: current status and technical advances. *Semin Dial* 2012;25:377–87.

- 74.** van de Kerkhof J, Konings CJ, van Kreel B, van der Sande, Frank M., Leunissen KML, Kooman JP. Bioimpedance Analysis and Assessment of Intracellular Water in Peritoneal Dialysis Patients. *Peritoneal Dialysis International* 2003;(23):591–605.
- 75.** Devolder I, Verleysen A, Vijt D, Vanholder R, van Biesen W. Body composition, hydration, and related parameters in hemodialysis versus peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2010;30:208–14.
- 76.** Jenab Y, Pourjafari M, Darabi F, Boroumand MA, Zoroufian A, Jalali A. Prevalence and determinants of elevated high-sensitivity cardiac troponin T in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol* 2014;63:329–34.
- 77.** Kang SH, Cho KH, Park JW, Yoon KW, Do JY. Body composition measurements using bioimpedance analysis in peritoneal dialysis patients are affected by the presence of dialysate. *Nephrology (Carlton)* 2014;19:727–31.
- 78.** van Biesen W, Williams JD, Covic AC, et al. Fluid status in peritoneal dialysis patients: the European Body Composition Monitoring (EuroBCM) study cohort. *PLoS ONE* 2011;6:e17148.
- 79.** Essig M, Escoubet B, Zuttere D de, et al. Cardiovascular remodelling and extracellular fluid excess in early stages of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:239–48.
- 80.** van Biesen W, Claes K, Covic A, et al. A multicentric, international matched pair analysis of body composition in peritoneal dialysis versus haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:2620–8.
- 81.** Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prognostic value of grip strength, Findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *The Lancet* 2015;386:266–73.
- 82.** Verma A, Anavekar NS, Meris A, et al. The Relationship Between Renal Function and Cardiac Structure, Function, and Prognosis After Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1238–45.
- 83.** Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165–93.
- 84.** Langer C, Butz T, Lamp B, et al. Mitral regurgitation--evaluation of a multidimensional echocardiographic grading system. A study on 177 patients with chronic primary and secondary mitral regurgitation. *Scand Cardiovasc J* 2009;43:311–7.
- 85.** Kuwaki H, Takeuchi M, Chien-Chia Wu V, et al. Redefining diastolic dysfunction grading: combination of  $E/A \leq 0.75$  and deceleration time 140 ms and  $E/\epsilon' \geq 10$ . *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:749–58.
- 86.** Gluba-Brzozka A, Michalska-Kasiczak M, Franczyk B, et al. Markers of increased atherosclerotic risk in patients with chronic kidney disease: a preliminary study. *Lipids Health Dis* 2016;15:1–22.
- 87.** Mark PB, Johnston N, Groenning BA, et al. Redefinition of uremic cardiomyopathy by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. *Kidney International* 2006;69:1839–45.
- 88.** Mostovaya IM, Bots ML, van den Dorpel, Marinus A, et al. Left ventricular mass in dialysis patients, determinants and relation with outcome. Results from the CONvective TRANsport STudy (CONTRAST). *PLoS ONE* 2014;9:e84587.

89. Han JH, Han JS, Kim EJ, et al. Diastolic dysfunction is an independent predictor of cardiovascular events in incident dialysis patients with preserved systolic function. *PLoS ONE* 2015;10:e0118694.
90. Kainz A, Goliash G, Wiesbauer F, et al. Left atrial diameter and survival among renal allograft recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:2100–5.
91. Rudhani ID, Bajrajtari G, Kryziu E, et al. Left and Right Ventricular Diastolic Function in Hemodialysis Patients. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation* 2010;(21):1053–7.
92. Ozdogan O, Kayikcioglu M, Asci G, et al. Left atrial volume predicts mortality in low-risk dialysis population on long-term low-salt diet. *Am Heart J* 2010;159:1089–94.
93. Shizuku J, Yamashita T, Ohba T, Kabaya T, Nitta K. Left Atrial Volume Is an Independent Predictor of All-Cause Mortality in Chronic Hemodialysis Patients. *Intern. Med.* 2012;51:1479–85.
94. Tekce H, Ozturk S, Aktas G, et al. The effects of a single dialysis session on atrial electromechanical conduction times and functions. *Kidney Blood Press Res* 2013;37:622–30.
95. Patel RK, Jardine AGM, Mark PB, et al. Association of left atrial volume with mortality among ESRD patients with left ventricular hypertrophy referred for kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2010;55:1088–96.
96. Tian J-P, Wang T, Wang H, et al. The prevalence of left ventricular hypertrophy in Chinese hemodialysis patients is higher than that in peritoneal dialysis patients. *Ren Fail* 2008;30:391–400.
97. Ellouali F, Berkchi F, Bayahia R, Benamar L, Cherti M. Comparison of the Effects of Dialysis Methods (Haemodialysis vs Peritoneal Dialysis) on Diastolic Left Ventricular Function Dialysis Methods and Diastolic Function. *Open Cardiovasc Med J* 2016;10:171–8.
98. Koo HM, Doh FM, Kim CH, et al. Changes in echocardiographic parameters according to the rate of residual renal function decline in incident peritoneal dialysis patients. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e427.
99. Zapolski T, Jaroszynski A, Drelich-Zbroja A, et al. Left atrial volume index as a predictor of ventricle repolarization abnormalities in adult dialyzed patients. *Hemodial Int* 2012;16:220–32.
100. Franczyk-Skora B, Gluba A, Olszewski R, Banach M, Rysz J. Heart function disturbances in chronic kidney disease - echocardiographic indices. *Arch Med Sci* 2014;10:1109–16.
101. Alarrayed S, Garadah TS, Alawdi AA. The Impact of Left Ventricular Preload Reduction on Cardiac Pulsed Doppler Indices during Hemodialysis and its Relation to Intra-dialysis Hypotension: A Pulsed Doppler Study. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009;(2):201–7.
102. Acharya P, Ranabhat K, Trikhatri Y, Manandhar DN, Sharma SK, Karki P. Effect of preload reduction by hemodialysis on doppler indices of diastolic function in patients with end-stage renal disease. *Kathmandu University Medical Journal* 2008;(6):98–101.
103. Abid L, Rekik H, Jarraya F, Kharrat I, Hachicha J, Kammoun S. Acute Hemodialysis Effects on Doppler Echocardiographic Indices. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014;(25):756–61.
104. Hayashi SY, Seeberger A, Lind B, et al. A single session of haemodialysis improves left ventricular synchronicity in patients with end-stage renal disease: a pilot tissue synchronization imaging study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3622–8.

- 105.** Drighil A, Madias JE, Mathewson JW, et al. Haemodialysis: effects of acute decrease in preload on tissue Doppler imaging indices of systolic and diastolic function of the left and right ventricles. *Eur J Echocardiogr* 2008;9:530–5.
- 106.** Mendes L, Riberiras R, Adragao T, et al. Avaliacao da Funcao Sisto-diastolica em Doentes Insuficientes Renais em Hemodialise - Utilidade do Doppler Tissular e do Speckle Tracking para Determinar Parameatros Independentes de Carga. *Rev Port Cardiol* 2008;(27):1011–25.
- 107.** Vignon P, Allot V, Lesage J, et al. Diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in the setting of acute changes in loading conditions. *Crit Care* 2007;11:R43.
- 108.** Zapolski T, Wysokinski A, Ksiazek A, Jaroszynski A. Left atrial volume index and aortic stiffness index in adult hemodialysed patients--link between compliance and pressure mediated by endothelium dysfunction; a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord* 2012;12:100.
- 109.** Wiese P, Nonnast-Daniel B. Colour Doppler ultrasound in dialysis access. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1956–63.
- 110.** Visciano B, Riccio E, Falco V de, et al. Complications of native arteriovenous fistula: the role of color Doppler ultrasonography. *Ther Apher Dial* 2014;18:155–61.
- 111.** Bandyk DF. Interpretation of duplex ultrasound dialysis access testing. *Semin Vasc Surg* 2013;26:120–6.
- 112.** Tessitore N, Bedogna V, Verlato G, Poli A. The rise and fall of access blood flow surveillance in arteriovenous fistulas. *Semin Dial* 2014;27:108–18.
- 113.** Zoccali C, Tripepi G, Mallamaci F. Dissecting inflammation in ESRD: do cytokines and C-reactive protein have a complementary prognostic value for mortality in dialysis patients? *J Am Soc Nephrol* 2006;17:73.
- 114.** Panichi V, Rosati A, Bigazzi R, et al. Anaemia and resistance to erythropoiesis-stimulating agents as prognostic factors in haemodialysis patients: results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2641–8.
- 115.** Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease--what have we learned in 10 years? *Semin Dial* 2010;23:498–509.
- 116.** Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1257–72.
- 117.** Chen NX, O'Neill KD, Duan D, Moe SM. Phosphorus and uremic serum up-regulate osteopontin expression in vascular smooth muscle cells. *Kidney International* 2002;62:1724–31.
- 118.** Kuhlmann MK. Phosphate elimination in modalities of hemodialysis and peritoneal dialysis. *Blood Purif* 2010;29:137–44.
- 119.** Tonelli M. Relation Between Serum Phosphate Level and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. *Circulation* 2005;112:2627–33.
- 120.** Palmer SC. Serum Levels of Phosphorus, Parathyroid Hormone, and Calcium and Risks of Death and Cardiovascular Disease in Individuals With Chronic Kidney Disease. *JAMA* 2011;305:1119.
- 121.** Dhingra R, Gona P, Benjamin EJ, et al. Relations of serum phosphorus levels to echocardiographic left ventricular mass and incidence of heart failure in the community. *European Journal of Heart Failure* 2010;12:812–8.
- 122.** Zoccali C, Ruggenti P, Perna A, et al. Phosphate May Promote CKD Progression and Attenuate Renoprotective Effect of ACE Inhibition. *Journal of the American Society of Nephrology* 2011;22:1923–30.

- 123.** Kestenbaum B. Serum Phosphate Levels and Mortality Risk among People with Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2005;16:520–8.
- 124.** Foley RN, Collins AJ, Herzog CA, Ishani A, Kalra PA. Serum Phosphate and Left Ventricular Hypertrophy in Young Adults, The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Kidney Blood Press Res* 2009;32:37–44.
- 125.** Chiu P-F, Tsai C-C, Wu C-L, et al. Trajectories of Serum Albumin Predict Survival of Peritoneal Dialysis Patients: A 15-year Follow-Up Study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3202.
- 126.** Mehrotra R, Duong U, Jiwakanon S, et al. Serum albumin as a predictor of mortality in peritoneal dialysis: comparisons with hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2011;58:418–28.
- 127.** Hassan K, Kristal B, Hassan F, Abo Saleh S, Michelis R. The impact of oxidized serum albumin on the oncotic pressure and hydration status of peritoneal dialysis patients. *Ther Clin Risk Manag* 2016;12:463–9.
- 128.** Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT. Albuminuria Is an Appropriate Therapeutic Target in Patients with CKD: The Pro View. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1079–88.
- 129.** Fried LF, Lewis J. Albuminuria is Not an Appropriate Therapeutic Target in Patients with CKD: The Con View. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1089–93.
- 130.** Urrechaga E, Borque L, Escanero JF. Erythrocyte and reticulocyte indices in the assessment of erythropoiesis activity and iron availability. *Int J Lab Hematol* 2013;35:144–9.
- 131.** Stamopoulos D, Grapsa E, Manios E, Gogola V, Bakirtzi N. Defected red blood cell membranes and direct correlation with the uraemic milieu: the connection with the decreased red blood cell lifespan observed in haemodialysis patients. *Nanotechnology* 2012;23:485101.
- 132.** Chazot C, Vo-Van C, Zaoui E, et al. Fluid overload correction and cardiac history influence brain natriuretic peptide evolution in incident haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2630–4.
- 133.** Takase H, Dohi Y. Kidney function crucially affects B-type natriuretic peptide (BNP), N-terminal proBNP and their relationship. *Eur J Clin Invest* 2014;44:303–8.
- 134.** Pimenta J, Sampaio F, Martins P, et al. Aminoterminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in end-stage renal failure patients on regular hemodialysis: does it have diagnostic and prognostic implications? *Nephron Clin Pract* 2009;111:8.
- 135.** Madsen LH, Ladefoged S, Corell P, Schou M, Hildebrandt, PR, Atar, D. N-terminal pro brain natriuretic peptide predicts mortality in patients with end-stage renal disease in hemodialysis. *Kidney International* 2007;(71):548–54.
- 136.** Tehrani DM, Seto AH. Third universal definition of myocardial infarction: update, caveats, differential diagnoses. *Cleve Clin J Med* 2013;80:777–86.
- 137.** Chen S, Huang C, Wu B, Lian X, Mei X, Wan J. Cardiac troponin I in non- acute coronary syndrome patients with chronic kidney disease. *PLoS ONE* 2013;8:1-7.
- 138.** Mavranakas TA, Sniderman AD, Barré PE, Vasilevsky M, Alam A. High Ultrafiltration Rates Increase Troponin Levels in Stable Hemodialysis Patients. *Am J Nephrol* 2016:173–8.
- 139.** Mishra RK, Li Y, DeFilippi C, et al. Association of cardiac troponin T with left ventricular structure and function in CKD. *Am J Kidney Dis* 2013;61:701–9.

140. Lemos JA de, Drazner MH, Omland T, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA* 2010;304:2503–12.
141. Michos ED, Wilson LM, Yeh H-C, et al. Prognostic value of cardiac troponin in patients with chronic kidney disease without suspected acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;161:491–501.
142. Vaduganathan M, Bhatt DL. Elevated Troponin Levels in Stable Patients Undergoing Hemodialysis, A Red Flag or a Red Herring? *Am J Nephrol* 2016:170–2.
143. Ding H-Y, Ma H-X. Significant roles of anti-aging protein klotho and fibroblast growth factor23 in cardiovascular disease. *J Geriatr Cardiol* 2015;12:439–47.
144. Schnedl C, Fahrleitner-Pammer A, Pietschmann P, Amrein K. FGF23 in Acute and Chronic Illness. *Dis Markers* 2015;2015:358086.
145. Benet-Pages A. An FGF23 missense mutation causes familial tumoral calcinosis with hyperphosphatemia. *Human Molecular Genetics* 2004;14:385–90.
146. Antonucci DM, Yamashita T, Portale AA. Dietary Phosphorus Regulates Serum Fibroblast Growth Factor-23 Concentrations in Healthy Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006;91:3144–9.
147. Wolf M. Forging Forward with 10 Burning Questions on FGF23 in Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2010;21:1427–35.
148. Gutierrez OM, Januzzi JL, Isakova T, et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2009;119:2545–52.
149. Faul C, Amaral AP, Oskoueï B, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J. Clin. Invest.* 2011;121:4393–408.
150. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med* 2008;359:584–92.
151. Isakova T. Fibroblast Growth Factor 23 and Risks of Mortality and End-Stage Renal Disease in Patients With Chronic Kidney Disease. *JAMA* 2011;305:2432.
152. Schouten BJ, Hunt PJ, Livesey JH, Frampton CM, Soule SG. FGF23 Elevation and Hypophosphatemia after Intravenous Iron Polymaltose, A Prospective Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009;94:2332–7.
153. Yamada S, Tsuruya K, Taniguchi M, et al. Relationship between residual renal function and serum fibroblast growth factor 23 in patients on peritoneal dialysis. *Ther Apher Dial* 2014;18:383–90.
154. Isakova T, Xie H, Barchi-Chung A, et al. Fibroblast growth factor 23 in patients undergoing peritoneal dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2688–95.
155. Sarmiento-Dias M, Santos-Araujo C, Poinhos R, et al. Fibroblast growth factor 23 is associated with left ventricular hypertrophy, not with uremic vasculopathy in peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol* 2016;85:135–41.
156. Mizuiri S, Nishizawa Y, Yamashita K, et al. Lower serum fibroblast growth factor-23 levels may suggest malnutrition in maintenance haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2014;19:568–73.
157. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, et al. Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) Predicts Progression of Chronic Kidney Disease, The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *Journal of the American Society of Nephrology* 2007;18:2600–8.
158. Agarwal R, Duffin KL, Laska DA, Voelker JR, Breyer MD, Mitchell PG. A prospective study of multiple protein biomarkers to predict progression in diabetic chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:2293–302.

**159.** Toussaint ND, Pedagos, Eugenie, et al. Phosphate in early chronic kidney disease, Associations with clinical outcomes and a target to reduce cardiovascular risk. *Nephrology* 2012;17:433–44.

**160.** Husain-Syed F, McCullough PA, Birk H-W, et al. Cardio-Pulmonary-Renal Interactions: A Multidisciplinary Approach. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2433–48.