

**Erfassung des Volumenstatus bei Patienten mit
chronischer Niereninsuffizienz mittels
Bioimpedanzspektroskopie und Identifikation von
Prädiktoren der Überwässerung**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Schork, Anja Natalie

2016

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. F. Artunc

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Götz

3. Berichterstatter Professor Dr. R. Schmieder

I Inhaltsverzeichnis

I	INHALTSVERZEICHNIS	I
II	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	III
III	TABELLENVERZEICHNIS	V
IV	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VII
V	FORMELZEICHEN UND EINHEITEN	X
1	EINLEITUNG	1
1.1	Chronische Nierenerkrankung	1
1.2	Wasserhaushalt des Körpers und seine Regulation	5
1.3	Bioimpedanzspektroskopie und Body Composition Monitor	11
1.4	Einschätzung des Volumenhaushalts anhand von Berechnungsformeln und klinischen Parametern	14
1.5	Zielsetzung der Studie	17
2	METHODEN	18
2.1	Studienpopulation	18
2.2	Klinische Untersuchungen	19
2.2.1	<i>BCM-Messung</i>	19
2.2.2	<i>Ultraschalluntersuchung</i>	21
2.2.3	<i>Weitere klinische Untersuchungen</i>	21
2.3	Laborchemische Messungen	21
2.3.1	<i>Blutparameter</i>	21
2.3.2	<i>Urinparameter</i>	23
2.4	Statistik	25
3	ERGEBNISSE	29
3.1	Patientencharakteristika.....	29
3.1.1	<i>Demographische und klinische Charakteristika</i>	29
3.1.2	<i>BCM-Ergebnisse im Probandenkollektiv</i>	32
3.1.3	<i>Laborchemische Charakteristika</i>	34
3.2	Vergleich der berechneten Werte für TBW und ECW mit den BCM- Ergebnissen.....	36
3.3	Vergleich der klinischen Einschätzung des Volumenstatus mit den BCM-Ergebnissen.....	38
3.3.1	<i>Einschätzung des Volumenstatus durch Vorhandensein von Ödemen</i>	38
3.3.2	<i>Einschätzung des Volumenstatus durch Sonographie der Vena cava inferior</i>	42
3.3.3	<i>Einschätzung des Volumenstatus durch P-NT-pro-BNP</i>	44

3.4	Korrelationen der BCM-Parameter des Volumenstatus	48
3.4.1	<i>Unterschiede von Patienten mit und ohne Überwässerung</i>	48
3.4.2	<i>Univariate Korrelationen des Volumenstatus</i>	49
3.4.3	<i>Multivariate Modelle für Zielgrößen des Volumenstatus</i>	57
3.5	Korrelationen des GFR-Verlaufs	58
3.6	Charakterisierung der Proteinurie	62
3.6.1	<i>Plasminurie</i>	62
3.6.2	<i>Plasma-Kallikreinurie</i>	65
3.6.3	<i>Urokinase-Typ Plasminogen Aktivator im Urin</i>	67
3.6.4	<i>Korrelationen der Urinproteine untereinander</i>	68
3.6.5	<i>Multivariate Modelle der Überwässerung mit verschiedenen Urinproteinen</i>	69
3.7	Korrelationen des arteriellen Blutdrucks	71
4	DISKUSSION	75
4.1	Volumenstatus bei CKD-Patienten	75
4.2	BCM-Messung im Vergleich zur klinischen Einschätzung des Volumenstatus	77
4.3	Kardiovaskuläre Belastung durch Überwässerung	81
4.4	Bedeutung der Proteinurie und der Serinproteasen im Urin für die Entstehung der Überwässerung bei CKD	82
4.5	Bedeutung der Überwässerung und der Proteinurie für die Progression der Nierenerkrankung	86
4.6	ENaC-Aktivierung durch Serinproteasen im Urin bei CKD: therapeutische Interventionsmöglichkeiten	88
4.7	Rationale für den Einsatz des BCM bei Patienten mit CKD	90
4.8	Diskussion des Studienaufbaus	91
5	ZUSAMMENFASSUNG	93
VI	LITERATURVERZEICHNIS	XII
VII	VERÖFFENTLICHUNGEN	XXV
VIII	ANHANG	XXVI
IX	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL	XXXI
X	DANKSAGUNG	XXXII

II Abbildungsverzeichnis

Abb. 1-1 Hauptzelle im Sammelrohr der Niere [9]	7
Abb. 1-2 Topologisches Modell des epithelialen Natrium-Kanals (ENaC) [22]	8
Abb. 1-3 Aberrante proteolytische Aktivierung des ENaC durch Plasmin im renalen Tubulus führt zu verstärkter Natrium-Rückresorption [55]	10
Abb. 1-4 Fluss der Messströme der Bioimpedanzspektroskopie [58]	12
Abb. 1-5 Body Composition Modell [58]	13
Abb. 2-1 Messdurchführung mit dem BCM [58].....	20
Abb. 3-1 Verteilung der CKD-Patienten auf die GFR-Stadien	30
Abb. 3-2 Verteilung der CKD-Patienten auf die Albuminurie-Stadien	30
Abb. 3-3 Korrelation von TBW errechnet mit TBW nach BCM (A) und ECW errechnet mit ECW nach BCM (B)	37
Abb. 3-4 Überwässerung (OH) bei Patienten mit und ohne Ödeme	38
Abb. 3-5 Ödeme bei CKD-Patienten nach Stadium der Überwässerung	40
Abb. 3-6 Korrelation der Überwässerung mit dem expiratorischen VCI-Durchmesser	43
Abb. 3-7 ROC-Kurve für die Erkennung einer Überwässerung bei CKD-Patienten anhand des expiratorischen VCI-Durchmessers	43
Abb. 3-8 Korrelation der OH (A) und der MDRD-GFR (B) mit P-NT-pro-BNP	45
Abb. 3-9 P-NT-pro-BNP korrigiert für die MDRD-GFR bei Patienten mit und ohne Überwässerung nach BCM	45
Abb. 3-10 P-NT-pro-BNP bei Patienten mit und ohne Überwässerung nach GFR-Stadium	46
Abb. 3-11 ROC-Kurve für Plasma-NT-pro-BNP zur Erkennung einer Überwässerung bei CKD-Patienten	47
Abb. 3-12 Korrelation des Gesamt-Eiweiß im Urin mit der OH	53
Abb. 3-13 OH nach GFR-Stadium, veröffentlicht in [81]	55
Abb. 3-14 OH nach Albuminurie-Stadium, veröffentlicht in [81].....	56
Abb. 3-15 Korrelation des Gesamt-Eiweiß im Urin mit dem MDRD-GFR-Verlauf.....	61
Abb. 3-16 Plasmin(ogen)urie nach Albuminurie-Stadium, veröffentlicht in [81].....	63
Abb. 3-17 Nachweis von aktivem Plasmin bei Gesunden, CKD- und nephrotischen Patienten, veröffentlicht in [81].....	63
Abb. 3-18 Korrelation der Plasmin(ogen)-Konzentration mit der Gesamt-Eiweiß-Konzentration (A, veröffentlicht in [81]) und der AP-empf. Aktivität (B) im Urin ...	64
Abb. 3-19 Korrelation von Plasmin(ogen) (A, veröffentlicht in [81]) und AP-empf. Aktivität (B) mit der OH	64
Abb. 3-20 Korrelation von Plasmin(ogen) (A, veröffentlicht in [81]) und AP-empf. Aktivität (B) mit dem MDRD-GFR-Verlauf	65

Abb. 3-21 Plasma-Kallikreinurie nach Albuminurie-Stadium.....	65
Abb. 3-22 Nachweis von aktivem Plasma-Kallikrein bei Gesunden, CKD- und nephrotischen Patienten	66
Abb. 3-23 Korrelation Präkallikrein-Konzentration mit der Gesamt-Eiweiß-Konzentration (A) und der PKSI-empf. Aktivität (B) im Urin.....	66
Abb. 3-24 Korrelation von Plasma-Präkallikrein (A) und der PKSI-empf. Aktivität (B) mit der OH	67
Abb. 3-25 Korrelation von Plasma-Präkallikrein (A) und der PKSI-empf. Aktivität (B) mit dem MDRD-GFR-Verlauf	67
Abb. 3-26 Korrelation von Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator mit AP-empfindlicher Aktivität im Urin.....	68
Abb. 3-27 Lösungspfad zur Ridge Regression für OH, $l/1,73m^2$	70
Abb. 3-28 Korrelation der OH mit dem systolischen Blutdruck	72
Abb. 4-1 Proteolytische Aktivierung des ENaC durch Plasmin und Plasma-Kallikrein im Urin von CKD-Patienten	84

III Tabellenverzeichnis

Tab. 1-1 Ätiologische Einteilung der CKD nach der KDIGO-CKD-Arbeitsgruppe [3]	2
Tab. 1-2 Einteilung der CKD nach dem GFR-Kriterium [3]	3
Tab. 1-3 Einteilung der CKD nach dem Albuminurie-Kriterium [3]	4
Tab. 2-1 Ergebnis-Ausgabe des BCM	20
Tab. 2-2 Skalenniveaus der Parameter in der untersuchten Kohorte	25
Tab. 2-3 Verwendete statistische Testverfahren nach Skalenniveau der Parameter ...	26
Tab. 3-1 Demographische und klinische Charakteristika	29
Tab. 3-2 Kontingenztabelle für GFR-Stadium und Albuminurie-Stadium nach Ätiologie der CKD	31
Tab. 3-3 Arzneimitteleinnahme im Patientenkollektiv	32
Tab. 3-4 BCM-Ergebnisse der Probandengruppen	33
Tab. 3-5 Laborergebnisse aus Plasma (P) und Serum (S) im Überblick	34
Tab. 3-6 Laborergebnisse aus Spontanurin im Überblick	35
Tab. 3-7 Laborergebnisse aus Sammelurin im Überblick	36
Tab. 3-8 Korrelationen der Differenzen der mittels BCM gemessenen von den errechneten Werten für TBW und ECW	37
Tab. 3-9 Volumenstatus der CKD-Patientengruppen mit und ohne Ödeme	38
Tab. 3-10 Kontingenztabelle der CKD-Patienten für Ödeme und Überwässerung nach BCM	39
Tab. 3-11 Vergleich von CKD-Patienten mit und ohne Ödeme	41
Tab. 3-12 Korrelationen der VCI-Sonographie mit dem Volumenstatus bei CKD- Patienten	42
Tab. 3-13 Korrelationen von P-NT-pro-BNP mit den Parametern des Volumenstatus und der Nierenfunktion bei CKD-Patienten	44
Tab. 3-14 P-NT-pro-BNP Cut-off-Werte zur Erkennung einer Überwässerung in verschiedenen GFR-Stadien der CKD	47
Tab. 3-15 Klinische Parameter bei CKD-Patienten mit und ohne Überwässerung nach BCM	48
Tab. 3-16 Laborchemische Parameter bei CKD-Patienten mit und ohne Überwässerung nach BCM	49
Tab. 3-17 Univariate Korrelationen des Volumenstatus mit nominalen und ordinalen Variablen	50
Tab. 3-18 Univariate Korrelationen des Volumenstatus mit stetigen demographischen und klinischen Variablen	51
Tab. 3-19 Univariate Korrelationen des Volumenstatus mit Laborparametern im Blut	52

Tab. 3-20 Univariate Korrelationen des Volumenstatus mit Laborparametern im Spontanurin	53
Tab. 3-21 Univariate Korrelationen des Volumenstatus mit Laborparametern im Sammelurin	54
Tab. 3-22 Volumenstatus nach GFR-Stadium.....	55
Tab. 3-23 Volumenstatus nach Albuminurie-Stadium.....	56
Tab. 3-24 Modell „schrittweise Anpassen“ / „kleinste Quadrate“ für OH	57
Tab. 3-25 Modell „schrittweise Anpassen“ / „kleinste Quadrate“ für ECW	58
Tab. 3-26 Modell „schrittweise anpassen“ / „kleinste Quadrate“ für ICW	58
Tab. 3-27 Korrelationen des MDRD-GFR-Verlaufs mit demographischen und klinischen Parametern	59
Tab. 3-28 Korrelationen des MDRD-GFR-Verlaufs mit Laborparametern im Blut.....	60
Tab. 3-29 Korrelationen des MDRD-GFR-Verlaufs mit Laborparametern im Urin	60
Tab. 3-30 Korrelationen des MDRD-GFR-Verlaufs mit BCM-Parametern	61
Tab. 3-31 Modell „schrittweise anpassen“ / „kleinste Quadrate“ für den MDRD-GFR-Verlauf	62
Tab. 3-32 Korrelationen der Urinproteine untereinander	68
Tab. 3-33 Modelle „kleinste Quadrate“ für OH mit Gesamt-Proteinurie, Plasminogenurie oder Plasma-Kallikreinurie als unabhängige Variablen, teilweise veröffentlicht in [81].....	69
Tab. 3-34 Ridge Regression für OH, $1/1,73m^2$ ($r^2 = 0,44$; $p < 0,0001$)	70
Tab. 3-35 Volumenhaushalt bei Patienten mit und ohne bekannte arterielle Hypertonie im Vergleich.....	71
Tab. 3-36 Korrelationen des arteriellen Blutdrucks mit BCM-Parametern.....	71
Tab. 3-37 Korrelationen des arteriellen Blutdrucks mit demographischen und klinischen Parametern	73
Tab. 3-38 Korrelationen des arteriellen Blutdrucks mit Laborparametern im Blut	74
Tab. 3-39 Korrelationen des arteriellen Blutdrucks mit Laborparametern im Urin.....	74

IV Abkürzungsverzeichnis

A	In einer Aminosäuresequenz Ein-Buchstaben-Code der Aminosäure Alanin
A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ACR	Albumin-to-creatinine ratio, Albumin/Kreatinin-Quotient
ADH	Antidiuretisches Hormon
AER	Albumin excretion rate, Albuminausscheidung
AG	Aktiengesellschaft
AKI	Acute kidney injury, akute Nierenschädigung
Ang I	Angiotensin I
AP	Antiplasmin
Arg	In einer Aminosäuresequenz Drei-Buchstaben-Code der Aminosäure Arginin
art.	arteriell/-e/-er
ASS	Acetylsalicylsäure
ATM	Adipose tissue mass, Fettgewebemasse
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under the curve, Fläche unter der Kurve
BCM	Body Composition Monitor von Fresenius Medical Care Deutschland GmbH
BMI	Body mass index, Körpermassenindex
BNP	Brain natriuretic peptide, Natriuretisches Peptid vom brain-Typ
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
C	Symbol der chemischen Elemente für Kohlenstoff
Ca	Symbol der chemischen Elemente für Calcium
CKD	Chronic kidney disease, Chronische Nierenerkrankung
Cr	Symbol der chemischen Elemente für Chrom
CVD	Cardiovascular disease, Kardiovaskuläre Erkrankung
D ₂ O	Deuteriumoxid, schweres Wasser
ECW	Extracellular water, extrazelluläres Wasser
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ENaC	Epithelialer Natrium-Kanal

F.	Blutgerinnungsfaktor
FTI	Fat tissue index, Fettgewebeindex
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
H ₂ O	Chemische Summenformel für Wasser
Hkt	Hämatokrit
Hrsg.	Herausgeber
HTN	Hypertonie
ICW	Intracellular water, intrazelluläres Wasser
IgG	Immunglobulin G
Inc.	Incorporated, Rechtsform von Unternehmen in den USA
IQ	Interquartilbereich
K	Symbol der chemischen Elemente für Kalium
K	In einer Aminosäuresequenz Ein-Buchstaben-Code der Aminosäure Lysin
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
Krea	Kreatinin
Li	Symbol der chemischen Elemente für Lithium
LLC	Limited Liability Company, Rechtsform von Unternehmen in den USA
LTI	Lean tissue index, Magergewebeindex
LTM	Lean tissue mass, Magergewebemasse
m	männlich
MAP	Arterieller Mitteldruck
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
N	Symbol der chemischen Elemente für Stickstoff
n	Anzahl
n.s.	nicht signifikant
Na	Symbol der chemischen Elemente für Natrium
NT-pro-BNP	N-terminales-pro-BNP
O	Symbol der chemischen Elemente für Sauerstoff
OH	Overhydration, Überwässerung
P	Plasma
Pat.	Patient/-en
Phe	In einer Aminosäuresequenz Drei-Buchstaben-Code der Aminosäure Phenylalanin
PKSI	Plasma-Kallikrein selektiver Inhibitor

pNA	p-Nitroanilin (gelber Farbstoff)
Pro	In einer Aminosäuresequenz Drei-Buchstaben-Code der Aminosäure Prolin
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROC	Receiver operating characteristic
ROMK	Renal outer medullary Potassium channel, Kaliumkanal des äußeren Nierenmarks
RR diast.	Diastolischer arterieller Blutdruck
RR syst.	Systolischer arterieller Blutdruck
RU	Relative Units, relative Einheiten
S	Serum
S.p.A.	Società per azioni, italienische Aktiengesellschaft
SI	Système international d'unités (Internationales Einheitensystem)
sog.	sogenannte/-r/-s/-n
Tab.	Tabelle
TBW	Total body water, Gesamtkörperwasser
t-PA	tissue-type plasminogen activator, Gewebe-Typ Plasminogen-Aktivator
u.a.	unter anderem
u-PA	urokinase-type plasminogen activator, Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator (= Urokinase)
USA	United States of America, Vereinigte Staaten von Amerika
V	In einer Aminosäuresequenz Ein-Buchstaben-Code der Aminosäure Valin
V.	Vena
Vb	Blutvolumen
VCI	Vena cava inferior
VCI exp.	Expiratorischer Durchmesser der Vena cava inferior
VCI-Änd.	Atemabhängige Änderung des Durchmessers der Vena cava inferior
vgl.	vergleiche
Vp	Plasmavolumen
w	weiblich
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil
α 1-MG	α 1-Mikroglobulin

V Formelzeichen und Einheiten

M	Menge	Dimensionssymbol
V	Volumen	Dimensionssymbol
c	Konzentration	Dimensionssymbol
λ	Wellenlänge	Dimensionssymbol
kg	Kilogramm	SI-Basis Einheit des Gewichts
g	Gramm	SI-Einheit des Gewichts, $1\text{ g} = 10^{-3}\text{ kg}$
mg	Milligramm	SI-Einheit des Gewichts, $1\text{ mg} = 10^{-6}\text{ kg}$
ng	Nanogramm	SI-Einheit des Gewichts, $1\text{ ng} = 10^{-9}\text{ kg}$
pg	Picogramm	SI-Einheit des Gewichts, $1\text{ pg} = 10^{-15}\text{ kg}$
kDa	Kilodalton	Atomare Masseneinheit, Basiseinheit ist Dalton, $1\text{ kDa} = 10^3\text{ Da}$
s	Sekunde	SI-Basis Einheit der Zeit
h	Stunde	SI-Einheit der Zeit, $1\text{ h} = 3600\text{ s}$
min	Minute	SI-Einheit der Zeit, $1\text{ min} = 60\text{ s}$
mmol	Millimol	SI-Einheit der Stoffmenge, SI-Basis Einheit ist mol, $1\text{ mmol} = 10^{-3}\text{ mol}$
m	Meter	SI-Basis Einheit der Länge
cm	Zentimeter	SI-Einheit der Länge, $1\text{ cm} = 10^{-2}\text{ m}$
mm	Millimeter	SI-Einheit der Länge, $1\text{ mm} = 10^{-3}\text{ m}$
nm	Nanometer	SI-Einheit der Länge, $1\text{ nm} = 10^{-9}\text{ m}$
m ²	Quadratmeter	Einheit der Fläche
l	Liter	Einheit des Volumens
dl	Deziliter	Einheit des Volumens, $1\text{ dl} = 10^{-1}\text{ l}$
ml	Milliliter	Einheit des Volumens, $1\text{ ml} = 10^{-3}\text{ l}$
°C	Grad Celcius	Einheit der Temperatur
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule	Einheit des statischen Drucks
kHz	Kilohertz	Einheit für die Frequenz,

		1 kHz = 1000/s
Ω	Ohm	Einheit des elektrischen Widerstands
rpm	Rounds per minute, Umdrehungen pro Minute	Einheit der Geschwindigkeit einer Zentrifuge
RU	Relative Units	Relative Einheitengröße
%	Prozent	Mathematische Berechnungsgröße, 1 % = 0,01
log	Logarithmus	Mathematische Berechnungsgröße
\bar{x}	Mittelwert	Größe der deskriptiven Statistik
SD	Standardabweichung	Größe der deskriptiven Statistik
–	bis	Formelzeichen
=	Gleich	Mathematisches Formelzeichen
-	Minus	Mathematisches Formelzeichen
±	Plus / minus	Mathematisches Formelzeichen
*	Mal	Mathematisches Formelzeichen
<	Kleiner als	Mathematisches Formelzeichen
>	Größer als	Mathematisches Formelzeichen
≤	Kleiner oder gleich	Mathematisches Formelzeichen
≥	Größer oder gleich	Mathematisches Formelzeichen
Δ	Differenz	Mathematisches Formelzeichen

1 Einleitung

1.1 Chronische Nierenerkrankung

Mit einer Inzidenz von 10/100.000/Jahr in Westeuropa (USA 60/100.000/Jahr) und einer weltweit zunehmenden Prävalenz von derzeit etwa 12 % ist die chronische Nierenerkrankung (CKD, Chronic Kidney Disease) eine weit verbreitete Volkskrankheit und wird im klinischen Alltag häufig angetroffen [1,2]. Nach der Leitlinie der international wirkenden Organisation Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) aus dem Jahre 2012 [3] ist eine chronische Nierenerkrankung als abnorme Nierenfunktion oder Nierenstruktur mit Auswirkungen auf die Gesundheit definiert, die über mindestens drei Monate besteht. Der Nierenschaden kann dabei durch verschiedene Marker definiert werden: durch eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate (GFR), eine Albuminurie ≥ 30 mg/24 h bzw. ≥ 30 mg/g Kreatinin, ein auffälliges Urinsediment, Veränderungen aufgrund von tubulärer Funktionsstörung wie bspw. eine renale tubuläre Azidose oder Störungen im Elektrolythaushalt, histologische Abnormitäten, strukturelle Auffälligkeiten in der bildgebenden Diagnostik oder eine Nierentransplantation in der Vorgeschichte. Die KDIGO-CKD-Arbeitsgruppe schlägt die Einteilung der CKD anhand der Ätiologie, einer GFR-Kategorie und einer Albuminurie-Kategorie (Tab. 1-1 bis Tab. 1-3) vor. Zur Klärung der Ätiologie werden die Anamnese, die klinische Untersuchung, Labormessungen, Bildgebung und pathologische Untersuchungen herangezogen. [3]

Tab. 1-1 Ätiologische Einteilung der CKD nach der KDIGO-CKD-Arbeitsgruppe [3]

Kategorie	Beispiele für systemische Erkrankungen, die die Niere betreffen	Beispiele für primäre Nierenerkrankungen
Glomerulär	Diabetes, Autoimmunerkrankungen, Infektionen, Medikamente, Neoplasien (inklusive Amyloidose)	Proliferative Glomerulonephritis, fokale und segmentale Glomerulosklerose, Membranöse Nephropathie, Minimal Change Erkrankung
Tubulointerstitiell	Infektionen, Autoimmunerkrankungen, Sarkoidose, Medikamente, Uratniere, Umwelttoxine, Neoplasien (Multiples Myelom)	Harnwegsinfektionen, Harnsteine, Harnwegsobstruktion
Vaskulär	Atherosklerose, Hypertonie, Ischämie, Cholesterin-Embolie, Vaskulitis, Thrombotische Mikroangiopathien, Systemische Sklerose	Renal limitierte Vaskulitis, Fibromuskuläre Dysplasie
Zystisch und kongenital	Polyzystische Nierenerkrankung, Alport-Syndrom, Morbus Fabry	Renale Dysplasie, Medulläre zystische Nierenerkrankung, Podozytopathien

Zur Bestimmung des GFR-Kriteriums kann die GFR anhand der Serumkonzentration von Kreatinin oder Cystatin C berechnet werden oder durch Clearance-Methoden bestimmt werden [3]. Zur Berechnung der GFR aus dem Serumkreatinin kann die folgende MDRD-Formel (MDRD = Modification of Diet in Renal Disease) nach LEVEY ET AL. [4] verwendet werden:

$$\begin{aligned}
 MDRD - GFR &= \left[\frac{\frac{ml}{min}}{1,73m^2} \right] \\
 &= 186 \times \text{Kreatinin(Serum)} \left[\frac{mg}{dl} \right]^{-1,154} \\
 &\times \text{Alter[Jahre]}^{-0,203} (\times 0,742 \text{ bei Frauen}) (\times 1,210 \text{ bei schwarzer Hautfarbe})
 \end{aligned}$$

Diese Formel eignet sich insbesondere zur Berechnung der GFR bei Patienten mit einer GFR < 60 ml/min/1,73m². Im Bereich mit höherer GFR deckt sich die errechnete MDRD-GFR weniger genau mit der durch Clearance-Methoden gemessenen GFR [4].

Tab. 1-2 Einteilung der CKD nach dem GFR-Kriterium [3]

Kategorie	GFR, ml/min/1,73m ²	Beschreibung*
G1	≥ 90	Normal oder hoch
G2	60 - 89	Leicht erniedrigt
G3a	45 - 59	Leicht bis mäßig erniedrigt
G3b	30 - 44	Mäßig bis stark erniedrigt
G4	15 - 29	Stark erniedrigt
G5	< 15	Nierenversagen

Abkürzungen: CKD, chronische Nierenerkrankung; GFR, glomeruläre Filtrationsrate.

*im Verhältnis zu gesunden jungen Erwachsenen.

Kategorie G1 und G2 erfüllen in Abwesenheit einer nachgewiesenen Nierenschädigung nicht die Kriterien der CKD.

Zur Definition der Albuminurie-Kategorie kann die Albuminausscheidung (Albumin excretion rate, AEC) in 24 h oder alternativ die Albuminkonzentration im Verhältnis zur Kreatininkonzentration im Morgenurin (Albumin-to-creatinine ratio, ACR) verwendet werden [3]. Albumin macht bei der CKD den größten Anteil der Proteinurie aus und kommt mit einer Größe von 69 kDa [5] als Leitprotein der glomerulären Proteinurie bereits bei leichteren Schäden der Glomeruli im Urin vor [1]. Bei schwerer glomerulärer Schädigung kommt es zusätzlich zur Ausscheidung von hochmolekularen Proteinen wie Immunglobulin G (IgG, 160 kDa) [1]. Bei Schädigung des Tubulussystems finden sich dagegen überwiegend niedermolekulare Proteine, z.B. α1-Mikroglobulin (33 kDa), im Urin [1]. Eine massive Proteinurie von > 3000 mg/24h definiert neben Hypoproteinämie, Ödemen und Hyperlipoproteinämie das nephrotische Syndrom [1].

Tab. 1-3 Einteilung der CKD nach dem Albuminurie-Kriterium [3]

Kategorie	AER, mg/24h	ACR, mg/g Kreatinin	Beschreibung*
A1	< 30	< 30	Normal bis leicht erhöht
A2	30 - 300	30 - 300	Mäßig erhöht
A3	> 300	> 300	Stark erhöht

Abkürzungen: CKD, chronische Nierenerkrankung; AER, albumin excretion rate, Albuminausscheidung; ACR, albumin-to-creatinine ratio, Albumin/Kreatinin-Quotient.

* im Verhältnis zu gesunden jungen Erwachsenen.

Eine Progression der CKD ist nach der KDIGO-CKD-Arbeitsgruppe definiert als Abnahme der GFR oder als Anstieg der Albuminurie. Eine anhaltende GFR-Abnahme von mehr als 5 ml/min/1,73m²/Jahr wird als schnelle Progression definiert. Als Faktoren, die mit einer stärkeren Progression der CKD assoziiert sind, werden die Ursache der CKD, die Höhe der GFR und der Albuminurie, (jüngeres) Alter, männliches Geschlecht, (schwarze) ethnische Rasse, erhöhter arterieller Blutdruck, Hyperglykämie, Dyslipidämie, Rauchen, Fettleibigkeit, kardiovaskuläre Erkrankungen in der Anamnese und fortgesetzte Exposition gegenüber nephrotoxischen Substanzen genannt. Die KDIGO-CKD-Arbeitsgruppe weist explizit darauf hin, dass die Proteinurie in mehreren Studien als unabhängiger Faktor in der Progression der CKD erkannt und deshalb auch in der Einteilung der CKD berücksichtigt wurde. Neben der Rolle als Risikomarker wird der Proteinurie auch eine kausale Rolle bei der Progression durch Vermittlung eines tubulotoxischen Effekts zugeschrieben (Risikofaktor). Unklar ist, welche Bestandteile der Proteinurie den Zusammenhang mit der Nierenfunktionsverschlechterung bedingen. [3]

Arterielle Hypertonie als weiterer mit einer Progression der CKD assoziierter Faktor ist als ein systolischer Blutdruck > 140 mmHg und/oder ein diastolischer Blutdruck > 90 mmHg definiert [6]. Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie liegt in der Allgemeinbevölkerung bei etwa 30 – 45 % mit einem deutlichen Anstieg bei zunehmendem Alter [6]. Es wurde ein unabhängiger Zusammenhang eines bei der ärztlichen Untersuchung gemessenen erhöhten Blutdrucks mit kardio-

vaskulären Endpunkten (z. B. Schlaganfall, Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit) und terminaler Niereninsuffizienz gezeigt [6].

Als Folgen einer CKD werden von der KDIGO-CKD-Arbeitsgruppe eine Anämie, eine metabolische Knochenerkrankung mit veränderten Serumkonzentrationen von Calcium, Phosphat und Parathormon und eine Azidose beschrieben. Außerdem werden Patienten mit einer CKD als Risikogruppe für kardiovaskuläre Erkrankungen (Cardiovascular Disease, CVD) eingestuft. Weitere Risiken einer CKD sind eine veränderte Pharmakokinetik von Arzneimitteln, eine erhöhte Infektionsgefahr und eine erhöhte Gefahr für eine akute Nierenerkrankung (AKI, Acute Kidney Injury). Außerdem ist das Risiko für Gebrechlichkeit, kognitive Beeinträchtigung, Hospitalisation und Mortalität bei CKD-Patienten erhöht. [3]

1.2 Wasserhaushalt des Körpers und seine Regulation

Der menschliche Körper besteht zu ca. 60 % aus Wasser, wobei dieser Anteil bei Frauen geringer ist als bei Männern und im Alter abnimmt. Das Gesamtkörperwasser verteilt sich auf einen intrazellulären und einen extrazellulären Anteil. Das extrazelluläre Wasser setzt sich wiederum zusammen aus der interstitiellen Flüssigkeit, dem intravasalen Plasmavolumen und der transzellulären Flüssigkeit in viszeralen Höhlen, im Liquorraum oder im Lumen von Urogenital- und Gastrointestinaltrakt.

Als Goldstandard zur Bestimmung der Volumina dieser Flüssigkeitsräume gelten Dilutionsmethoden, bei denen eine bekannte Menge einer Substanz intravasal injiziert wird, die sich in dem zu bestimmenden Raum verteilt und deren Konzentration anschließend gemessen wird. Das Volumen (V) des Kompartiments, in dem sich die Substanz verteilt, lässt sich aus der verabreichten Menge (M) und der gemessenen Konzentration (c) berechnen als $V = \frac{M}{c}$. Zur Bestimmung des Gesamtkörperwassers eignet sich als verabreichte Substanz Antipyrin, schweres Wasser (Deuteriumoxid) oder mit Tritium oder ^{18}O markiertes Wasser. Als Substanz zur Bestimmung des extrazellulären Wassers wird Inulin oder radioaktives Natriumbromid verwendet. Evans' Blue

und radioaktiv markierte Proteine werden zur Messung des Plasmavolumens eingesetzt. Das Blutvolumen kann mit ^{51}Cr -markierten Erythrozyten bestimmt werden. Das Plasmavolumen (V_p) kann aus dem Blutvolumen (V_b) und dem Hämatokrit (Hkt) anhand der Gleichung $V_p = V_b \times (1 - Hkt)$ berechnet werden. Da die transzelluläre Flüssigkeit bei diesen Dilutionsmethoden nicht erfasst wird, kann das interstitielle Wasser als Differenz von extrazellulärem Volumen und Plasmavolumen berechnet werden. Das intrazelluläre Wasser errechnet sich durch Abzug des Extrazellulärwassers vom Gesamtkörperwasser. [7]

Der Volumenhaushalt des Körpers wird neben der Wasseraufnahme aus dem Verdauungstrakt entscheidend durch die Wasserausscheidung der Niere beeinflusst und ist durch übergeordnete Steuerungsmechanismen geregelt, wie dem Antidiuretischen Hormon (ADH), dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), natriuretischen Peptiden und dem vegetativen Nervensystem. ADH wird bei erhöhter Plasmaosmolalität vermehrt und bei Dehnung des rechten Herzvorhofs vermindert aus den Nuclei supraopticus und paraventricularis des Hypothalamus ins Blut abgegeben und bewirkt eine vermehrte Wasserrückresorption durch Einbau von Aquaporinen in die luminale Seite der Plasmamembran von Sammelrohrzellen. In hoher Konzentration bewirkt ADH außerdem eine Vasokonstriktion, weshalb es auch als Vasopressin bezeichnet wird. Die Ausschüttung von Renin aus den juxtaglomerulären Zellen der Niere führt zur Umsetzung von Angiotensinogen zu Angiotensin I, welches durch das Angiotensin-Converting-Enzym aus der Lunge weiter zu Angiotensin II umgesetzt wird. Angiotensin II bewirkt direkt und über die Stimulation der Aldosteron-Ausschüttung aus der Nebennierenrinde und der ADH-Ausschüttung aus dem Hypophysenhinterlappen die vermehrte Retention von Natrium und Wasser in der Niere. Natriuretische Peptide wie das Brain Natriuretic Peptide (BNP) werden bei vermehrter Dehnung der Herzhöhlen dort freigesetzt und bewirken eine vermehrte Wasserausscheidung. [7]

Ein entscheidender Angriffspunkt für die Steuerung der Wasserretention in der Niere ist der epitheliale Natrium-Kanal (ENaC) in den Hauptzellen des distalen Nierentubulussystems [8], vgl. Abb. 1-1. Der ENaC vermittelt dort die Rückresorption von Natrium aus dem Tubuluslumen mit daraus resultierender

Wasserrückresorption und Kaliumsekretion über epitheliale Kaliumkanäle (u.a. ROMK, Renal Outer Medullary Potassium channel, Kaliumkanal des äußeren Nierenmarks) [9].

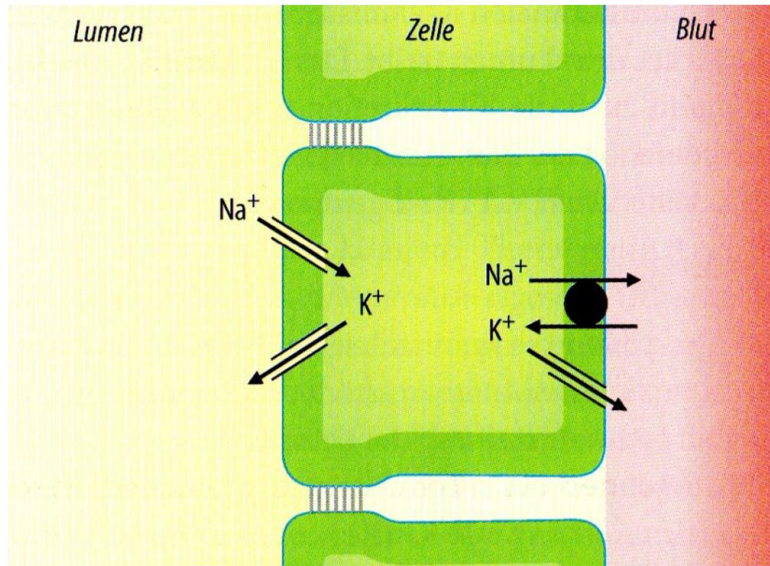


Abb. 1-1 Hauptzelle im Sammelrohr der Niere [9]

Die Hauptzelle im Sammelrohr der Niere resorbiert Natrium im Austausch gegen Kalium. Hierzu finden sich in der luminalen Plasmamembran der epitheliale Natrium-Kanal (ENaC) und der Kalium-Kanal des äußeren Nierenmarks (ROMK). In der basolateralen Plasmamembran zur Blutseite hin befindet sich die Na⁺/K⁺-ATPase als energieverbrauchende Antriebspumpe für die Resorption. [9]

Eine Regulation der Natriumrückresorption durch den ENaC kann auf Ebene der Synthese und der Maturation oder auf Ebene der proteolytischen Aktivierung und des Schaltverhaltens (sog. channel gating) des Kanals erfolgen [10]. Der ENaC wird unter dem Einfluss von Aldosteron aktiviert und vermehrt in die Plasmamembran eingebaut [11–13] und es kommt zur vermehrten Natriumretention. Distal wirkende Diuretika wie Amilorid und Triamteren als Blocker des ENaC und Spironolacton und Eplerenon als Antagonisten am Aldosteronrezeptor fördern dagegen die Natrium- und Wasserausscheidung und die Kaliumretention (sog. Kalium-sparende Diuretika) [9].

Der ENaC besteht aus einer α -, einer β - und einer γ -Untereinheit mit je zwei transmembranären Domänen [11,14], vgl. Abb. 1-2. Bei der Maturation des ENaC erfolgen im Golgi-Apparat durch die Proprotein Convertase Furin zwei Spaltungen in der α - und eine Spaltung in der γ -Untereinheit des Proteins,

bevor der Kanal die Plasmamembran erreicht [15,16]. Die meisten ENaC in der Plasmamembran der distalen Tubuluszellen haben eine geringe Offenwahrscheinlichkeit [17] und werden deshalb als „near silent channels“ bezeichnet [18]. Zur weiteren Aktivierung des in die Plasmamembran eingebauten ENaC ist eine weitere Spaltung in der γ -Untereinheit des Kanals notwendig. Durch die Abspaltung inhibitorischer Peptidsequenzen wird eine Konformationsänderung möglich, die zu einer erhöhten Offenwahrscheinlichkeit des Kanals führt [19–21].

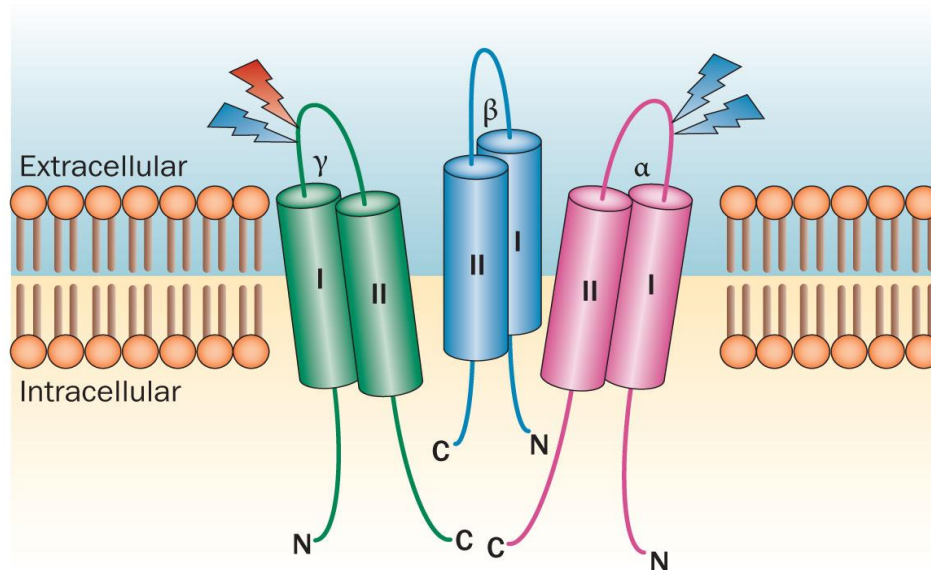


Abb. 1-2 Topologisches Modell des epithelialen Natrium-Kanals (ENaC) [22]

Der ENaC besteht aus drei heteromeren Untereinheiten (α , β und γ) mit jeweils zwei transmembranären Domänen. Die zweite transmembranäre Domäne (II) jeder Untereinheit ist an der Porenbildung beteiligt, während die erste transmembranäre Domäne (I) jeweils zur Membran gerichtet ist. Die Aminoenden (N) und Carboxylenden (C) der Untereinheiten liegen intrazellulär. In den extrazellulären Domänen sind die Schnittstellen für proteolytische Spaltungen durch Furin (blaue Pfeile) und durch andere Proteasen (roter Pfeil) markiert. [22]

Unter physiologischen Bedingungen erfolgt diese letzte proteolytische Aktivierung des ENaC bei reduzierter Natriumaufnahme durch membran-verankertes Proxalin [23] oder Gewebe-Kallikrein [24]. Aldosteron als bekannter Stimulator der ENaC-vermittelten Na^+ -Rückresorption verstärkt die Expression von Proxalin [25]. Aber auch durch andere Serinproteasen, die in den Urin gelangen, kann eine Aktivierung des ENaC durch Proteolyse an spezifischen Stellen

erfolgen [26–28]. Die proteolytische Spaltung des ENaC durch Serinproteasen im Tubuluslumen ist ein zuletzt verstärkt untersuchter Mechanismus der ENaC-Aktivierung [18,26–31].

Serinproteasen gehören zu den protein- und peptidspaltenden Enzymen. In ihrem aktiven Zentrum bilden die Aminosäuren Aspartat, Histidin und Serin eine katalytische Triade [32]. Für folgende Serinproteasen wurde in vitro eine Spaltung in der γ -Untereinheit des ENaC beschrieben [28]: membranständiges Prostasin [33,34], welches zuvor als Kanalaktivierende Protease 1 (CAP, channel activating protease) bezeichnet wurde [35], die ebenfalls membranständige CAP 2 [36], Gewebe-Kallikrein [24], Trypsin [37–39], Chymotrypsin [40], Elastase [41] und Plasmin [42,40]. Auch bei in-vivo Versuchen wurde eine Aktivierung des ENaC durch Serinproteasen gefunden [43]. Für die Serinproteasen Plasmin und Plasma-Kallikrein haben NAVARETTE ET AL. gezeigt, dass sie sogar bei gesunden Probanden in aktiver Form im Urin vorkommen [44].

Plasmin katalysiert im Blutplasma die Fibrinolyse, also die Spaltung von verklumptem Fibrin in lösliche Polypeptide zur Auflösung von Gerinnseln. Es spielt als proteolytischer Faktor außerdem bei einer Reihe weiterer Vorgänge eine Rolle, u.a. bei Embryonalentwicklung, Entzündung, Tumorerkrankung, Ovulation und Komplementaktivierung [45]. Im Blutplasma liegt zunächst die inaktive Vorstufe Plasminogen mit einer Größe von 91 kDa [45] vor, welches durch verschiedene körpereigene Faktoren im Gewebe, im Blut und im Urin zu Plasmin aktiviert werden kann. Im Gewebe kann Tissue-type-Plasminogenaktivator (t-PA) das Plasminogen direkt aktivieren [46]. Blutaktivatoren wie F. XIIa aktivieren Plasminogen wenn sog. Proaktivatoren, zu denen u.a. Plasma-Präkallikrein gehört, vorhanden sind [46], wobei Plasma-Kallikrein auch direkt Plasminogen aktivieren kann [47]. Im Urin kommt Urokinase, sog. Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator (u-PA), als starker Aktivator des Plasminogens vor [46,48]. Da die Urokinase-Konzentration in der *V. renalis* höher als in *A. renalis* gemessen werden kann, scheint die Niere auch Urokinase für die systemische Zirkulation bereitzustellen [49]. Plasmin wird durch Antiplasmin spezifisch inhibiert [45].

Für Plasmin konnte eine Proteolyse in der γ -Untereinheit des ENaC an K189-A190 gezeigt werden [40]. In niedriger Konzentration interagiert Plasmin mit dem membranverankerten Protsasin und führt hierüber zu einer Aktivierung des ENaC, in höherer Konzentration aktiviert Plasmin direkt den ENaC [50]. Eine ENaC Aktivierung durch aberrant filtrierte Plasmin im Urin wurde in vitro bislang für Urin von nephrotischen Ratten [51] und nephrotischen Patienten [52], von Präeklampsie-Patientinnen [53] und von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und therapierefraktärer arterieller Hypertonie [54] beschrieben. Bei chronisch niereninsuffizienten Patienten mit geringerer Proteinurie im nicht-nephrotischen Bereich liegen jedoch noch keine Untersuchungsergebnisse zu Serinproteasen im Urin vor.

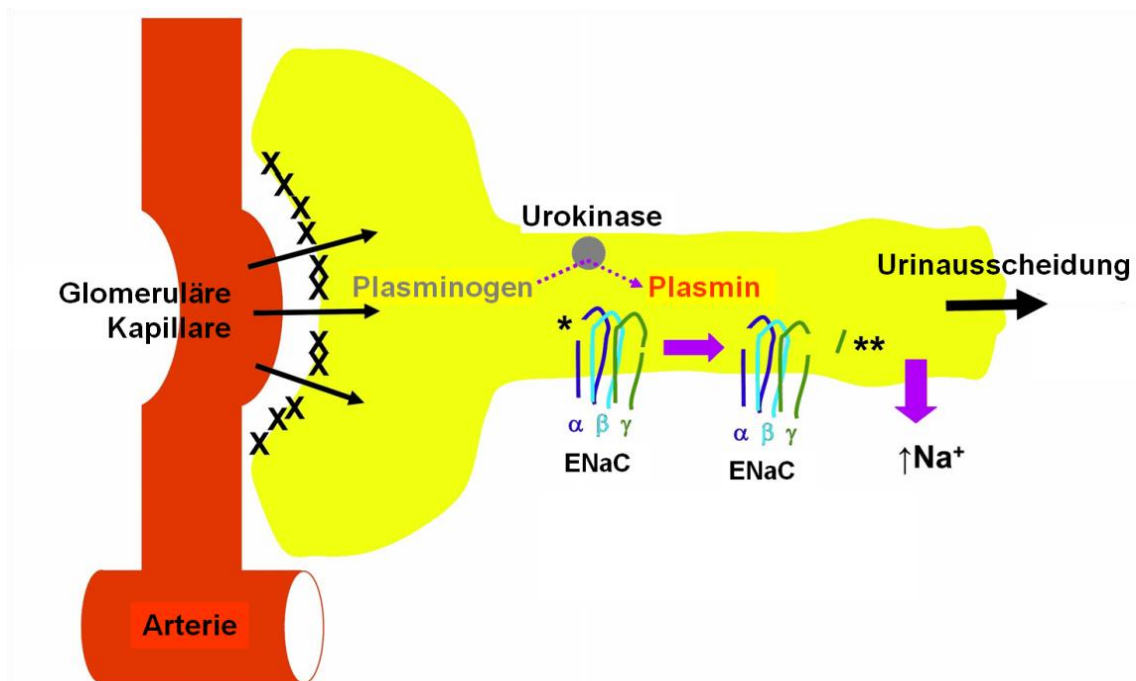


Abb. 1-3 Aberrante proteolytische Aktivierung des ENaC durch Plasmin im renalen Tubulus führt zu verstärkter Natrium-Rückresorption [55]

Der epithelale Natrium-Kanal wurde in der α -Untereinheit von Furin geschnitten (*) [15,16]. Unter nephrotischen Bedingungen wird Plasminogen aberrant filtrierte [51,52] und im Urin von Urokinase zu Plasmin aktiviert [48]. Plasmin kann eine inhibitorische Peptidsequenz in der γ -Untereinheit des ENaC abspalten (**) [42]. Dadurch wird der Kanal weiter aktiviert und Natrium vermehrt rückresorbiert.

Von der Serinprotease Kallikrein existieren verschiedene Isoformen, die glandulär, im Gewebe oder im Plasma vorkommen. Im Plasma wird die Vorstu-

fe Plasma-Präkallikrein mit einer Größe von 71 kDa durch den aktivierten Blutgerinnungsfaktor XII (F. XIIa) aktiviert [56]. Plasma-Kallikrein aktiviert reziprok F. XII wenn es an eine negativ geladene Oberfläche gebunden ist [56]. Plasma-Kallikrein setzt das vasoaktive Bradykinin aus hochmolekularen Kininogenen frei und könnte auch im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System durch die Konvertierung von Prorenin in Renin eine Rolle spielen [56]. Aktives Kallikrein kann außerdem Plasminogen zu Plasmin aktivieren [47]. Für Plasma-Kallikrein wurde ein Plasma-Kallikrein Spezifischer Inhibitor (PKSI) entwickelt [57].

1.3 Bioimpedanzspektroskopie und Body Composition Monitor

Der Body Composition Monitor der Fresenius Medical Care Deutschland GmbH (BCM) arbeitet mit der Technik der Bioimpedanzspektroskopie. Im Vergleich zur herkömmlichen Bioimpedanz-Messung werden hierbei Messungen des elektrischen Widerstandes des Körpergewebes nicht nur bei einer Frequenz, sondern bei 50 verschiedenen Frequenzen im Bereich von 5 bis 1000 kHz durchgeführt. Aufgrund des Prinzips, dass hochfrequente Messströme ungehindert durch das Gesamtkörperwasser fließen, während die niederfrequenten Messströme die Zellmembran nicht durchdringen können und nur durch den extrazellulären Raum fließen (Abb. 1-4), kann nicht nur das Gesamtkörperwasser (Total Body Water, TBW) sondern auch das Volumen des Extrazellulärwassers (Extracellular Water, ECW) bestimmt werden. [58]

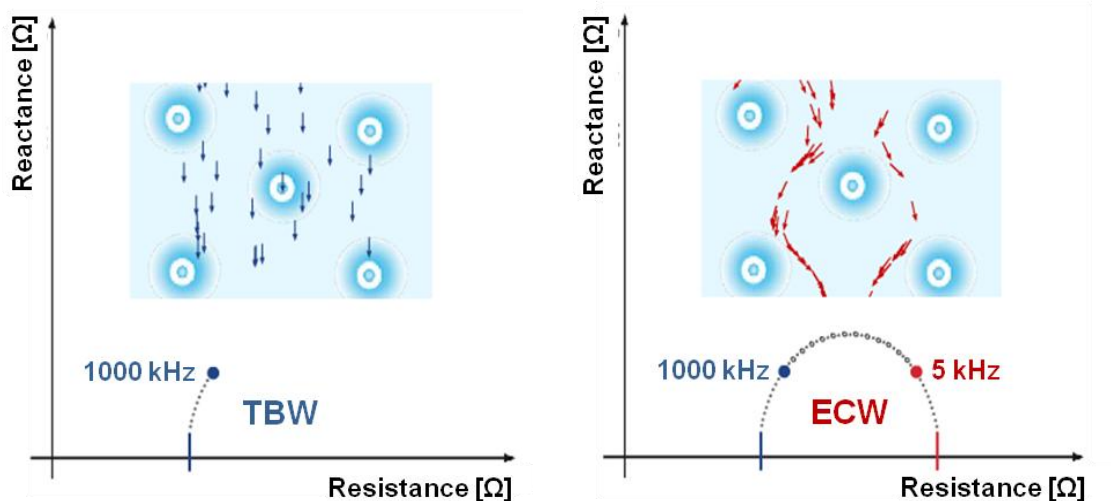


Abb. 1-4 Fluss der Messströme der Bioimpedanzspektroskopie [58]

Hochfrequente Ströme fließen durch das Gesamtkörperwasser (TBW, blau), während Ströme bei niedrigen Messfrequenzen die Zellmembranen nicht durchdringen können und deshalb nur durch das Extrazellulärwasser fließen (ECW, rot) [58].

Anhand von zwei physiologischen Modellen, dem Volumenmodell und dem Body Composition Modell, werden aus den gemessenen Widerständen bei den verschiedenen Messfrequenzen die relevanten Parameter zur Beurteilung des Hydratationsstatus berechnet. Das Volumenmodell dient zur Berechnung von TBW, ECW und dem intrazellulären Wasser (Intracellular Water, ICW). In diese Berechnung gehen neben den in der Bioimpedanzspektroskopie gemessenen Körperwiderständen die Körpergröße, das Körpergewicht, die Körperdichte (1,05 kg/l), der extrazelluläre spezifische Widerstand (Frauen: 39 Ω cm, Männer: 40,5 Ω cm), der intrazelluläre spezifische Widerstand (Frauen: 264,9 Ω cm, Männer: 273,9 Ω cm), ein Korrekturfaktor zum Ausgleich des Formfaktors bei der Messung an Hand- und Sprunggelenk (berücksichtigt relative Proportionen von Bein, Arm, Stamm und Größe) und ein Korrekturfaktor für den BMI ein [59]. Die transzelluläre Flüssigkeit in serösen Räumen wie auch ein Aszites oder ein Pleuraerguss werden bei der BCM-Messung nicht erfasst [58].

Zur Berechnung der Überwässerung (OH, Overhydration), der Fettgewebemasse (ATM, Adipose Tissue Mass) und der Magergewebemasse (LTM, Lean Tissue Mass) bedient sich der BCM dem Body Composition Modell (Körperzusammensetzungsmodell). Für dieses Modell wurden fixe

Hydrationskonstanten für die normale Hydrierung der Fettgewebemasse und Magergewebemasse des Körpers bei Gesunden ermittelt. Die Gesamtkörpermasse ergibt sich laut dem Body Composition Modell als Summe aus normal hydrierter Fettgewebemasse, normal hydrierter Magergewebemasse und dem überschüssigen Flüssigkeitsvolumen, also der Überwässerung (Abb. 1-5). [60]

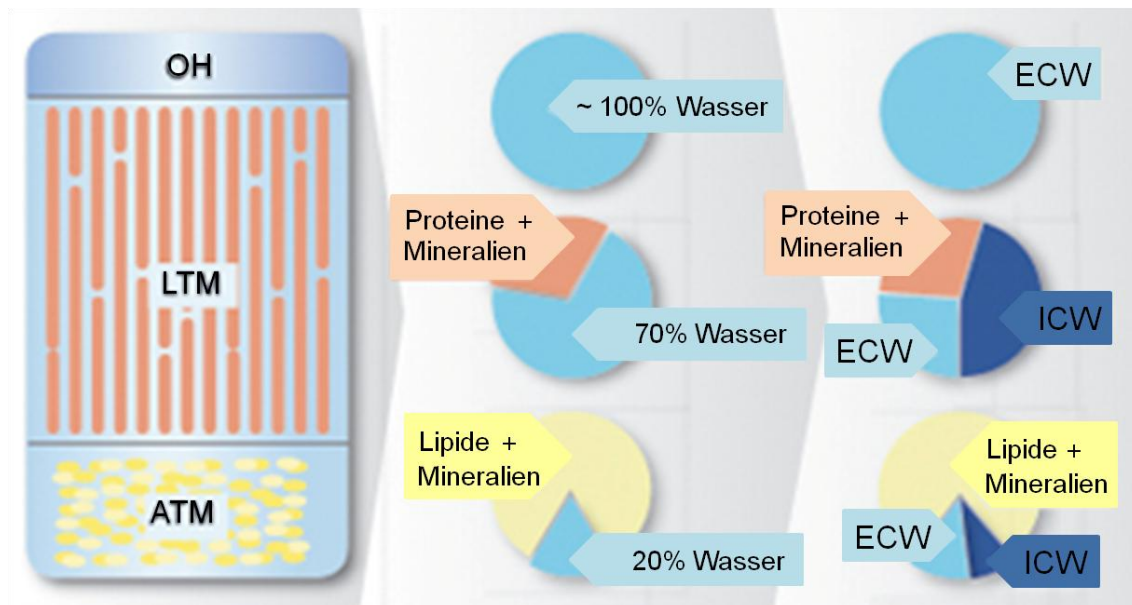


Abb. 1-5 Body Composition Modell [58]

Die Gesamtkörpermasse ist nach dem Body Composition Modell (Körperzusammensetzungsmodell) die Summe aus normal hydrierter Fettgewebemasse (ATM), normal hydrierter Magergewebemasse (LTM) und der Überwässerung (OH). Die Überwässerung ist zum überwiegenden Teil extrazellulär lokalisiert. Die Magergewebemasse enthält neben Proteinen und Mineralien bei normalem Hydrationsstatus 70 % Wasser, wovon der größere Teil intrazellulär lokalisiert ist. Die Fettgewebemasse enthält neben Lipiden und Mineralstoffen bei normalem Hydrationsstatus dagegen nur 20 % Wasser, wobei davon der größere Anteil extrazellulär lokalisiert ist. [60]

Zur Berechnung von ATM, LTM und OH berücksichtigt der BCM die verschiedenen Verhältnisse von ECW zu ICW in normal hydrierter Fettgewebemasse im Vergleich zu normal hydrierter Magergewebemasse. Für normal hydrierte Fettgewebemasse wurde ein deutlich niedrigerer Wassergehalt und ein höheres Verhältnis von ECW zu ICW gefunden als für normal hydrierte Magergewebemasse. [60]

Die Parameter des BCM wurden in mehreren Studien durch den Vergleich mit Referenzmethoden validiert [58]. Bei dialysepflichtigen Patienten ist die Bioimpedanzspektroskopie als Methode zur Einschätzung des Volumenstatus und sogar zur Therapieplanung untersucht und etabliert [61–65]. Der Body Composition Monitor (BCM) der Fresenius Medical Care Deutschland GmbH wurde auch im Universitätsklinikum Tübingen bisher hauptsächlich bei Patienten angewendet, die eine Dialysetherapie erhalten. Bei diesen Patienten ermöglicht die BCM-Messung unter anderem die exakte Bestimmung des Trockengewichts und trägt somit zur Optimierung des Flüssigkeitsentzugs während der Dialysetherapie bei [58]. Die Bioimpedanzspektroskopie wird aktuell als praktikabelste Methode zur Einschätzung des Extrazellulärvolumens und des Volumenstatus bei Dialysepatienten genannt [64]. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz existierten dagegen bisher nur wenige Daten zum Einsatz des BCM und zu Korrelationen des Volumenhaushalts.

1.4 Einschätzung des Volumenhaushalts anhand von Berechnungsformeln und klinischen Parametern

Zur alternativen Einschätzung des Volumenstatus können das Gesamtkörperwasser und das extrazelluläre Wasser anhand von in der Fachliteratur wiederzufindenden Formeln berechnet werden, wenn Größe, Gewicht, Alter und Geschlecht bekannt sind. Das Gesamtkörperwasser (Total Body Water, TBW) kann nach WATSON ET AL. differenziert nach dem Geschlecht anhand folgender Formeln berechnet werden [66]:

$$\begin{aligned} TBW(\text{Männer}) [l] &= 2,447 - 0,09165 \times \text{Alter [Jahre]} + 0,1074 \times \text{Größe [cm]} \\ &+ 0,3362 \times \text{Gewicht [kg]} \end{aligned}$$

$$TBW(\text{Frauen}) [l] = -2,097 + 0,1069 \times \text{Größe [cm]} + 0,2466 \times \text{Gewicht [kg]}$$

Zur Berechnung des Extrazellulärwassers (ECW, Extracellular Water) findet sich in der Fachliteratur folgende Formel von BIRD ET AL. [67]:

$$ECW = \text{Gewicht [kg]}^{0,6469} \times \text{Größe [cm]}^{0,7236} \times 0,02154$$

Zur klinischen Einschätzung des Volumenstatus eignen sich die Messung von natriuretischen Peptiden im Plasma, die Untersuchung der Patienten auf Ödeme und die Sonographie der V. cava inferior.

Brain natriuretic peptide (BNP) wird von Kardiomyozyten in Form des Prohormons pro-BNP synthetisiert und bei Dehnung der ventrikulären Kardiomyozyten äquimolar in das hormonell aktive COOH-terminale BNP und das inaktive, aufgrund längerer Halbwertszeit im Plasma diagnostisch genutzte, N-terminale-pro-BNP (NT-pro-BNP) gespalten und ins Plasma sezerniert [68,69]. Sowohl NT-pro-BNP als auch BNP werden renal eliminiert [70,71]. Die Konzentration des NT-pro-BNP im Plasma muss daher unter Berücksichtigung der GFR interpretiert werden [3]. LUCHNER ET AL. haben eine Formel zur Anpassung des Plasma (P)-NT-pro-BNP an die GFR entwickelt [72]. PRNJAVORAC ET AL. konnten ein erhöhtes NT-pro-BNP im Plasma schon bei beginnender Volumenüberladung, eingeschätzt anhand von Röntgen-Thorax-Aufnahmen, im Rahmen einer eingeschränkten Nierenfunktion zeigen und schätzen die Bestimmung des P-NT-pro-BNP als geeignete Methode zur frühzeitigen Erkennung einer Volumenüberladung bei CKD ein [73].

Als Ödem wird eine vermehrte Ansammlung von Gewebsflüssigkeit in der Subkutis und Kutis bezeichnet. Ein Ödem kann typischerweise an der unteren Extremität, aber auch am Körperstamm und im Gesicht, hier v. a. an den Augenlidern, auftreten. Bei der klinischen Untersuchung zeigt sich ein Ödem als Zunahme des Beinumfangs und als vorübergehend persistierende Eindellung nach Druck auf die Haut. [74]

Zur Pathophysiologie der Ödementstehung werden zwei Modelle mit jeweils verschiedenen Ausgangspunkten diskutiert. Die Underfill-Hypothese sieht als Ursprung die Hypalbuminämie, z. B. im Rahmen eines renalen Proteinverlusts in den Urin, die durch den verminderten onkotischen Druck zu einer Volumenverschiebung von intravasal in das Interstitium und damit zur Ödementstehung führt. Der entstandene intravasale Flüssigkeitsmangel führt laut dieser Theorie zur Hochregulation der renalen Natrium- und Wasserreabsorption, also u. a. zur

Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und zur Suppression der Ausschüttung natriuretischer Peptide. Im Gegensatz dazu sieht die Overflow-Theorie die Natriumretention als primäre renale Störung, z.B. im Rahmen einer Glomerulonephritis, und damit die Volumenüberladung als Ausgangspunkt, durch die es aufgrund des erhöhten hydrostatischen Drucks zur Volumenverschiebung nach interstitiell und zu Ödemen kommt. Das RAAS ist bei dieser Konstellation supprimiert und die Konzentration von natriuretischen Peptiden erhöht. [75,76]

Zur Ödementstehung kann es unabhängig davon auch durch eine Permeabilitätsstörung der Gefäßwände, z. B. als unerwünschte Arzneimittelwirkung von Kalziumantagonisten vom Nifedipin-Typ, oder durch eine Transportstörung der Lymphgefäße und Venen kommen [74].

Zur Einschätzung insbesondere des intravasalen Volumens als Teil des extrazellulären Volumens kann die sonographische Messung des Durchmessers der Vena cava inferior (VCI) durchgeführt werden. CHERIEX ET AL. untersuchten den Einsatz der VCI-Sonographie zur Einschätzung des intravasalen Volumens bei Dialysepatienten. Als Parameter der sonographischen VCI-Messung definieren sie den expiratorischen Durchmesser der VCI, normiert auf die Körperoberfläche, und einen „Collapse Index“, der die Abnahme des VCI-Durchmessers in der tiefen Inspiration als prozentualen Anteil des expiratorisch gemessenen Wertes beschreibt. CHERIEX ET AL. konnten eine Korrelation des expiratorischen VCI-Durchmessers normiert auf die Körperoberfläche mit dem Gesamtblutvolumen, bestimmt anhand einer Dilutionsmethode mit radioaktiv markiertem Albumin zur Bestimmung des Plasmavolumens und anhand des Hämatokrits, zeigen ($r = 0,61$; $p < 0,001$). [77]

1.5 Zielsetzung der Studie

Ziel dieser Studie war es, den Volumenstatus bei chronisch niereninsuffizienten Patienten ohne Dialysebehandlung mittels Bioimpedanzspektroskopie zu erfassen und die Zusammenhänge des Volumenstatus mit klinischen und laborchemischen Parametern zu untersuchen. Durch den Vergleich der BCM-Ergebnisse mit herkömmlichen klinischen Methoden zur Einschätzung des Volumenstatus sollten Erkenntnisse zum Einsatz der Bioimpedanzspektroskopie bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im nicht-dialysepflichtigen Stadium gewonnen werden. Durch die Beurteilung der Korrelationen der Parameter des Volumenstatus mit klinisch und laborchemisch ermittelten Ergebnissen sollten neue Erkenntnisse gewonnen und Hypothesen über das Zustandekommen von Verschiebungen im Volumenhaushalt bei chronisch niereninsuffizienten Patienten generiert werden. Das Vorkommen der Serinproteasen Plasmin und Plasma-Kallikrein im Urin von Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und nicht-nephrotischer Proteinurie und ihre Korrelationen mit den Verschiebungen im Volumenstatus bei dieser Patientengruppe als Folge einer möglichen ENaC-Aktivierung sollten in dieser Studie untersucht werden.

Die Erkenntnisse dieser Studie sollten dazu beitragen, die Veränderungen im Volumenhaushalt bei CKD-Patienten besser einschätzen und beurteilen zu können um diese besser in die Therapieplanung mit einbeziehen zu können und somit das Risiko für Progression und Folgeerkrankungen der CKD zu vermindern.

2 Methoden

2.1 Studienpopulation

Der Prüfplan zur Durchführung der Studie wurde durch die Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen und am Universitätsklinikum Tübingen unter der Projekt-Nummer 259/2012MPG23 begutachtet und am 09.08.2012 genehmigt. Für die Teilnahme an der Studie wurden im Zeitraum von 06.09.2012 bis 10.07.2013 $n = 187$ Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Rahmen ihrer Vorstellung zur Verlaufskontrolle in der nephrologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik IV des Universitätsklinikums Tübingen rekrutiert. Einschlusskriterien waren dabei neben der Einwilligungsfähigkeit der Patienten eine chronische Nierenerkrankung im Stadium G1 bis G5 nach der KDIGO-CKD-Arbeitsgruppe. Eine beim Patienten bereits notwendigerweise durchgeführte Dialysetherapie und eine fehlende Einwilligungsfähigkeit waren Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme.

In die Studie wurden Patienten mit chronischer Nierenerkrankung unbeachtet der Ursache ihrer Nierenfunktionseinschränkung eingeschlossen. Sie wurden modifiziert nach dem Vorschlag zur ätiologischen Einteilung von CKD-Patienten der KDIGO-CKD-Arbeitsgruppe [3], die in Kap. 1.1 beschrieben ist, in Gruppen eingeteilt. Da bei vielen Studienpatienten von einer gemischt diabetischen und hypertensiven Entstehung der Nierenerkrankung auszugehen ist, wurden diese Patienten in einer Gruppe zusammengefasst. Weitere Gruppen bildeten jeweils Patienten mit glomerulonephritischer, interstitieller, zystischer und seltenerer oder unbekannter Ätiologie ihrer chronischen Nierenerkrankung.

Im Anschluss wurden vom 21.11.2013 bis zum 17.04.2014 als Vergleichsgruppe zusätzlich $n = 10$ Patienten mit nephrotischem Syndrom in die Studie eingeschlossen, die sich zur Diagnostik und Behandlung stationär in der Universitätsklinik Tübingen befanden. Im Zeitraum von 5.11.2012 bis 20.06.2013 wurden außerdem $n = 16$ Probanden, die keine Nierenerkrankung und keine arterielle Hypertonie hatten, in die Studie eingeschlossen. Bei ihnen

wurden alle Untersuchungen auf dieselbe Weise wie bei den Patienten durchgeführt. Diese gesunden Probanden stellten sich zu Untersuchungen für eine angestrebte Nierenlebenspende in der nephrologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik IV vor.

2.2 Klinische Untersuchungen

Die im Folgenden dargestellten Untersuchungen wurden bei allen oben genannten Patienten- bzw. Probandengruppen auf dieselbe Art und Weise durchgeführt und in einem Case Report Form (vgl. Anhang A) dokumentiert. Alle Untersuchungen wurden hierbei von demselben Untersucher durchgeführt.

2.2.1 BCM-Messung

Die Messung mit dem BCM wird wie folgt durchgeführt [58] (Abb. 2-1): Der Patient befindet sich vor der Durchführung der Messung bereits für zwei Minuten in liegender Position. Es wird darauf geachtet, dass der Patient keinen Hautkontakt zu Gegenständen aus Metall hat und dass sich verschiedene Hautareale (z. B. die Oberschenkelinnenseiten) nicht berühren, da dies die Messung beeinflussen kann. An Hand- und Fußrücken derselben Körperseite werden jeweils zwei Messelektroden im Abstand von mindestens 3 cm aufgeklebt und mit dem BCM verbunden. Zur optimalen Haftung werden diese Stellen zuvor mit Händedesinfektionsmittel gereinigt. Nach Eingabe der zur Berechnung der Ergebnisse notwendigen Patientendaten, nämlich Geschlecht, Alter, tagesaktuelle Größe und tagesaktuelles Gewicht, kann die Messung gestartet werden. Während der wenige Sekunden dauernden Messung muss der Patient ruhig liegen und soll nicht sprechen. Nach kurzer Berechnungszeit erfolgt die Ergebnisausgabe.

Im Rahmen dieser Studie wurde die Messung jeweils auf der rechten Patientenseite durchgeführt. Aufgrund sehr genauer Reproduzierbarkeit der Messergebnisse bei mehrmaliger Messdurchführung wurde jeweils nur eine Messung pro Patient durchgeführt.



Abb. 2-1 Messdurchführung mit dem BCM [58]

In Kap. 1.1 wurden bereits die Berechnungsgrundlagen für die ausgegebenen Parameter des BCM erläutert. Tab. 2-1 gibt eine Übersicht über die ausgegebenen studienrelevanten Parameter der BCM-Messung mit ihren Abkürzungen und Einheiten [58].

Tab. 2-1 Ergebnis-Ausgabe des BCM

Abkürzung	Einheit	Bedeutung
OH	l und %ECW	Overhydration, Überwässerung
TBW	l	Total Body Water, Gesamtkörperwasser
ECW	l	Extracellular Water, Extrazelluläres Wasser
ICW	l	Intracellular Water, Intrazelluläres Wasser
ECW / ICW		Quotient aus ECW und ICW
LTI	kg/m ²	Lean Tissue Index, berechnet als Quotient aus LTM (Lean Tissue Mass) und Körpergröße
FTI	kg/m ²	Fat Tissue Index, berechnet als Quotient aus FTM (Fat Tissue Mass) und Körpergröße

Um die Vergleichbarkeit der Patientenergebnisse untereinander zu optimieren, wurden die Volumina der Kompartimente TBW, ECW und ICW und die Überwässerung OH zur Auswertung der Ergebnisse der Studie auf 1,73 m²

Körperoberfläche normiert. Die Körperoberfläche wurde hierzu nach der Formel von DU BOIS ET AL. aus Körpergröße und Gewicht berechnet [78].

2.2.2 Ultraschalluntersuchung

In einer Ultraschalluntersuchung wurde der Durchmesser der V. cava inferior in Expiration und Inspiration gemessen. Dazu wurde der Schallkopf beim liegenden Patienten subxiphoidal aufgesetzt und die VCI zunächst im B-Mode in ihrem Verlauf dorsal der Leber aufgesucht. Danach wurde im M-Mode die atemabhängige Änderung des VCI-Durchmessers im zeitlichen Verlauf dargestellt und der inspiratorische und expiratorische Durchmesser gemessen. Der expiratorisch gemessene Wert wurde auf 1,73 m² Körperoberfläche normiert, die nach der Formel von DU BOIS ET AL. [78] berechnet wurde. Die atemabhängige Durchmesseränderung der VCI, also die Differenz von expiratorischem und inspiratorischem Wert, wurde als prozentualer Anteil des expiratorischen Durchmessers analog zum Collapse-Index bei CHERIEX ET AL. dargestellt [77]. Außerdem wurden die Patienten sonographisch hinsichtlich Aszites und Pleuraergüssen untersucht.

2.2.3 Weitere klinische Untersuchungen

In einer klinischen Untersuchung wurden tagesaktuell Größe und Gewicht bestimmt. Der Blutdruck wurde mit einem automatischen Blutdruckmessgerät mit Oberarmmanschette an der dominanten Körperseite ermittelt.

Die Patienten bzw. Probanden wurden des Weiteren auf eindrückbare Ödeme speziell der Unteren Extremität hin untersucht. Dieses wurde dokumentiert als – (=keine Ödeme), + (=diskrete bis leichte Ödeme), ++ (=deutlich ausgeprägte Ödeme) und +++ (=sehr stark ausgeprägte Ödeme).

2.3 Laborchemische Messungen

2.3.1 Blutparameter

Bei allen Patienten und Probanden wurde im Rahmen der routinemäßig durchgeführten Blutentnahme zusätzlich insgesamt ca. 20 ml Blut in Li-Heparin-

Plasma-, EDTA-Plasma- und Serum-Röhrchen abgenommen, zentrifugiert (3500 rpm, 10 min) und jeweils der Überstand bei -20 °C eingefroren.

Folgende Parameter wurden aus dem Blut bestimmt:

Kreatinin, Natrium und Kalium wurden bei allen Patienten routinemäßig im Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen bestimmt und konnten daher aus dem Order-Entry und Stationsinformationssystem LAURIS (Swisslab GmbH, Berlin, Deutschland) übernommen werden. P-Kreatinin wurde dabei mittels Photometrie an dem Advia 1800 der Siemens AG gemessen, P-Natrium und P-Kalium an demselben Gerät mittels ionenselektiver Elektroden. Aus dem gemessenen P-Kreatinin wurde anhand der MDRD-Formel (s. Kap.1.1) die GFR errechnet.

Aus den gesammelten zusätzlich entnommenen Li-Heparin-Plasma-Proben der Patienten wurden im Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen an dem Advia 1800 der Siemens AG photometrisch Gesamt-Eiweiß und Albumin bestimmt. Außerdem wurde aus den Li-Heparin-Plasma-Proben im Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen an dem Immulite 2000-System der Siemens AG mittels eines Zwei-Phasen Chemilumineszenz immunometrischen Assays die Konzentration von NT-pro-BNP gemessen. Das gemessene P-NT-pro-BNP wurde anhand der Formel von LUCHNER ET AL. [72] für die GFR korrigiert.

Im nephrologischen Labor der Universitätsklinik Tübingen wurden aus den gesammelten zusätzlich entnommenen Serum-Proben die Aldosteron-Konzentration und aus den EDTA-Plasma-Proben die Renin-Aktivität bestimmt. Zur Aldosteron-Messung wurde ein radioimmunologischer, kompetitiver Assay der Beckmann Coulter GmbH verwendet, die Reninaktivität wurde über die radioimmunologische Bestimmung von Angiotensin I mithilfe eines Assay der Radim S.p.A. gemessen. Beide radioimmunologischen Messungen wurden am Wizard² Automatic Gamma Counter der PerkinElmer Inc. durchgeführt.

In einem retrospektiven Ansatz wurde bei den CKD-Patienten der GFR-Verlauf in der Vorgeschichte als Steigung der MDRD-GFR-Werte über den jeweils beim Patienten verfügbaren Zeitraum ermittelt. Hierzu wurden alle bisher ermittelten und dokumentierten Werte der MDRD-GFR eines jeden Patienten aus dem

Order-Entry und Stationsinformationssystem LAURIS verwendet. Werte für die Steigung $> 10 \text{ ml/min/1,73m}^2/\text{Jahr}$ und $< -20 \text{ ml/min/1,73m}^2/\text{Jahr}$ wurden aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. Gründe für beobachtete Werte in diesem Bereich waren, dass entweder kein ausreichend langer chronischer Verlauf dokumentiert war oder die Werte der MDRD-GFR im Bereich $> 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ lagen, in welchem die MDRD-Formel keine hinreichend genauen Werte liefert.

2.3.2 Urinparameter

Von den in die Studie eingeschlossenen Patienten und Probanden wurde eine Spontanurin-Probe gewonnen und bei $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ eingefroren. Bei Patienten, die zu ihrer Vorstellung in der nephrologischen Ambulanz einen Sammelurin mitgebracht hatten ($n = 82$), wurden die hieraus bestimmten Werte für Kreatinin, Natrium und Kalium aus dem Order-Entry und Stationsinformationssystem LAURIS übernommen.

Die gesammelten Spontanurin-Proben wurden hinsichtlich der Konzentrationen von Natrium, Kalium, Kreatinin und verschiedenen Proteinen untersucht. Die Elektrolyte Natrium und Kalium wurden an dem Flammenphotometer EFUX 5057 der Eppendorf AG gemessen. Kreatinin wurde nach der Methode nach JAFFÉ mit einem Kit der Eberhard Lehmann GmbH gemessen.

Die Proteinurie wurde wie folgt untersucht: Mit einem Kit der Eberhard Lehmann GmbH wurde photometrisch der Gesamt-Eiweiß-Gehalt bestimmt. Im Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen wurden mit dem Gerät BN ProSpec der Firma Siemens AG mittels Nephelometrie Albumin, IgG und Alpha-1-Mikroglobulin quantifiziert.

Für die Quantifizierung der Serinproteasen in den Urinproben wurden Enzyme Linked Immunosorbent Assays (ELISAs) durchgeführt. Zur Messung des Plasmin(ogen)s wurde der ELISA-Kit Human Plasminogen Total Antigen Assay der Molecular Innovations Inc. verwendet, welcher sowohl Plasminogen als auch Plasmin und Antiplasmin-Plasmin-Komplexe erkennt. Bei $n = 44$ CKD-Patienten, die zufällig aus den verschiedenen Albuminurie-Stadien ausgewählt wurden, $n = 10$ nephrotischen Patienten und $n = 12$ gesunden Probanden

wurde die Urokinase Aktivität mithilfe eines Human Urokinase plasminogen activator Activity ELISA-Kit der Molecular Innovations Inc. quantifiziert. Die Plasma-Präkallikrein-Konzentration in allen Spontanurinproben wurde mit dem AssayMax Human Präkallikrein ELISA-Kit der Assay Pro LLC gemessen. Sämtliche Messungen wurden gemäß den Hersteller-Angaben der Analyse-Kits durchgeführt.

Zur Untersuchung der Aktivität von Serinproteasen im Urin wurden Messungen mit dem chromogenen Substrat S-2302 der Haemochrom Diagnostica GmbH und spezifischen Inhibitoren der jeweiligen Serinproteasen durchgeführt. Bei dem chromogenen Substrat S-2302 handelt es sich um ein synthetisch hergestelltes Substrat mit der Strukturformel H-D-Pro-Phe-Arg-pNA (Pro, Prolin; Phe, Phenylalanin; Arg, Arginin; pNA, p-Nitroanilin) [79]. Diese Abfolge von Aminosäuren wird von verschiedenen Serinproteasen erkannt und das Substrat S-2302 wird in ihrer Anwesenheit gespalten. Dabei wird p-Nitroanilin freigesetzt, ein gelber Farbstoff, welcher bei einer Wellenlänge von $\lambda = 405$ nm photometrisch quantifiziert werden kann [79]. Um die notwendige Spezifität der Untersuchungen zu erreichen, wurden jeweils spezifische Hemmstoffe der zu untersuchenden Serinproteasen verwendet und die Hemmstoff-empfindliche Aktivität bestimmt. Als spezifischer Hemmstoff für Plasmin wurde Antiplasmin verwendet (Alpha-2-Antiplasmin der LOXO GmbH). OKADA ET AL. haben den spezifischen Hemmstoff für Plasma-Kallikrein PKSI-527 entwickelt [57], der für die Messungen verwendet wurde (PKSI-527 der Santa Cruz Biotechnology Inc.). Zur Messdurchführung wurden jeweils 50 μ l Urinprobe, 50 μ l 2 mM Substrat S-2302 und 3 μ l Inhibitor (Antiplasmin 0,66 mg/ml oder PKSI-527 0,5 mg/ml) oder H₂O (Ampuwa) pipettiert. Die verwendeten Endkonzentrationen der Inhibitoren im Inkubationsansatz waren also 20 μ g/ml Antiplasmin und 15 μ g/ml PKSI-527. Die Absorption bei $\lambda = 405$ nm wurde nach 8 Stunden Inkubationszeit bei 37 °C gemessen. Zur Absorptionsmessung wurde der EL800 Microplate Reader der BioTek Instruments Inc. verwendet. Die Differenz der Absorption der beiden Ansätze jeder Urinprobe ohne und mit Inhibitor (Δ Absorption) wurde als Antiplasmin- bzw. PKSI-empfindliche Aktivität in die Auswertungen einge-

bracht. Die Werte sind mit der Einheit RU (Relative Units), entsprechend $1000 \cdot \Delta$ Absorption angegeben.

2.4 Statistik

Die statistischen Auswertungen wurden mit der Statistiksoftware JMP10 und JMP12 Pro der SAS Institute Inc. durchgeführt.

Da es sich bei der vorliegenden Studie um eine Beobachtungsstudie zur Hypothesengenerierung handelt, wurden zur Datenanalyse Methoden aus deskriptiver und schließender Statistik im Sinne einer explorativen statistischen Analyse angewandt. Für alle untersuchten Parameter wurde zunächst das Skalenniveau als nominal, ordinal oder stetig bestimmt (Tab. 2-2). Bei stetigen Parametern wurde außerdem überprüft, ob für die Werte eine Normalverteilung vorliegt oder ob durch Logarithmieren zur Basis 10 eine solche erreicht werden kann. Nach den Skalenniveaus der zu untersuchenden bzw. vergleichenden Parameter wurden die geeigneten Methoden der deskriptiven und schließenden Statistik ausgewählt.

Tab. 2-2 Skalenniveaus der Parameter in der untersuchten Kohorte

Skalenniveau	Parameter mit diesem Skalenniveau
nominal	Ätiologie der Nierenerkrankung, Geschlecht, vorbekannte Hypertonie, Diabetes mellitus, Ödeme, Überwässerung nach BCM, verordnete Arzneimittel
ordinal	GFR-Stadium, Albuminurie-Stadium, Anzahl an verordneten Antihypertensiva
stetig, parametrisch	Alter, Parameter der VCI-Sonographie und BCM-Parameter zur Einschätzung des Volumenstatus (OH, TBW, ECW, ICW und ECW/ICW).
stetig, nicht-parametrisch, durch Logarithmierung zur Basis 10 wird Normalverteilung erreicht	Größe, Gewicht, BMI, arterieller Blutdruck, laborchemische Parameter aus Blut und Urin, LTI und FTI

Abkürzungen: BCM, Body Composition Monitor; GFR, glomeruläre Filtrationsrate; VCI, Vena cava inferior; OH, Überwässerung; TBW, Gesamtkörperwasser; ECW, extrazelluläres Wasser; ICW, intrazelluläres Wasser; LTI, lean tissue index; FTI, fat tissue index.

A) Deskriptive Statistik

Zur Kohortenbeschreibung werden in der Ergebnisdarstellung jeweils folgende Parameter angegeben:

Anzahl der Probanden mit einer bestimmten Merkmalsausprägung als Absolutzahl und Prozentzahl bei nominalen und ordinalen Parametern in der Form a ($b\%$).

Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (SD) bei parametrischen stetigen Parametern, dargestellt als $\bar{x} \pm SD$.

Median und Interquartilsbereich (IQ) bei nicht-parametrischen stetigen Variablen, dargestellt als y ($x - z$).

B) Schließende Statistik

Zur Testung von Unterschieden zweier oder mehrerer Gruppen in einem Merkmal und Korrelationen von Variablen untereinander wurden die in Tab. 2-3 aufgeführten statistischen Testverfahren für unverbundene Stichproben verwendet. Bei allen Testverfahren wurde das Signifikanzniveau auf $p = 0,05$ festgelegt. In der Ergebnisdarstellung wird das Signifikanzniveau durch diese Symbole wiedergegeben: n.s., nicht signifikant, $p \geq 0,1$; # $p < 0,1$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,0001$.

Tab. 2-3 Verwendete statistische Testverfahren nach Skalenniveau der Parameter

Skalenniveaus der zu korrelierenden Parameter	verwendetes statistisches Testverfahren	Angaben in der Ergebnisdarstellung
Nominal + nominal oder nominal + ordinal	Chi-Quadrat-Test	Kontingenztafel, p-Wert / Signifikanzniveau
Nominal (2 mögliche Merkmalsausprägungen) + stetig parametrisch	2 Stichproben t-Test oder Pearson-Korrelationskoeffizient	Differenz der Mittelwerte, Korrelationskoeffizient r , p-Wert / Signifikanzniveau; Box and whisker Plot (Median, Quartile, 5. und 95. Perzentile)

Nominal (2 mögliche Merkmalsausprägungen) + stetig nicht-parametrisch	Mann-Whitney U-Test = Wilcoxon-Rangsummentest	p-Wert / Signifikanzniveau
Nominal (>2 mögliche Merkmalsausprägungen) + stetig parametrisch oder ordinal + stetig parametrisch	Analysis of Variance (ANOVA); t-Tests für alle Paare	Korrelationskoeffizient r, p-Wert / Signifikanzniveau
Ordinal + stetig parametrisch mit Berücksichtigung des Einflusses weiterer Variablen auf die untersuchte Korrelation	Analysis of covariance (ANCOVA)	p-Wert / Signifikanzniveau
Stetig + stetig, beide Parameter parametrisch, linearer Zusammenhang	Korrelationskoeffizient nach Pearson r	Korrelationskoeffizient r, p-Wert / Signifikanzniveau; Punktwolke und lineare Anpassung mit 95%-Konfidenzbereich der Anpassung und der Vorhersage

Receiver operating characteristic:

Mithilfe einer Receiver Operating Characteristic (ROC) wurden Cut-off-Werte für stetige Variablen zur Klassifizierung von Patienten als Träger eines bestimmten nominalen Merkmals ermittelt. Bei der Durchführung einer ROC wird zunächst das Vorhandensein des nominalen Merkmals als positiv-Stufe definiert, wobei für jeden Patienten der untersuchten Kohorte bekannt sein muss, ob er Träger des Merkmals ist. Nun werden für den stetigen Parameter Grenzwerte in dem Bereich, in dem Werte in der Studienkohorte gemessen wurden, angenommen und es wird bestimmt, wie viele der Patienten der Studienkohorte unter Annahme dieses Grenzwerts jeweils als richtig positiv, richtig negativ, falsch positiv und falsch negativ klassifiziert wurden. Für jeden angenommenen Grenzwert lassen sich daraus eine Sensitivität und eine Spezifität berechnen. Die Sensitivität ist der Anteil richtig positiv erkannter Patienten von allen Patienten mit der gesuchten Merkmalsausprägung und gibt damit die Wahrscheinlichkeit dafür

an, dass betroffene Patienten auch als solche erkannt werden. Die Spezifität ist der Anteil richtig negativ erkannter Patienten an allen vom Merkmal nicht betroffenen Patienten. Für die ROC wird in einem Diagramm für jeden angenommenen Grenzwert die Sensitivität auf der Ordinate und 1-Spezifität auf der Abszisse aufgetragen. Der Punkt auf der ROC-Kurve, der der linken oberen Ecke des Diagramms am nächsten kommt, hat die bestmögliche Kombination aus Sensitivität und Spezifität und markiert den optimalen Cut-off-Wert. Dabei gibt der Wert der Area under the Curve (AUC, Fläche unter der Kurve) die Qualität des Tests an und kann maximal den Wert $AUC = 1$ annehmen.

Multiple lineare Regression und Ridge Regression:

Für parametrische stetige Zielgrößen wurden multivariate lineare Regressionsmodelle erstellt. Dazu wurden zunächst alle Parameter mit univariat signifikanter Korrelation mit der Zielgröße für ein Modell des Charakters „schrittweise anpassen“ gewählt. Als Stoppregel in dem Modell „schrittweise anpassen“ wurde ein p-Wert definiert mit der Wahrscheinlichkeit 0,05 zum Hinzufügen und der Wahrscheinlichkeit 0,1 zum Entfernen. Mit den so ermittelten multivariat signifikanten Einflussvariablen wurde dann das finale Modell mit dem Charakter „gewöhnliche kleinste Quadrate“ erstellt. In der Ergebnisdarstellung wird der Einfluss der jeweiligen Variablen auf die Zielgröße anhand des standardisierten / skalierten Schätzers, des p-Werts und des inkrementellen / ansteigenden r^2 aus jedem Schritt des Modells „schrittweise anpassen“ angegeben. Das Quadrat des Korrelationsfaktors (r^2) gibt den Anteil an der Zielgröße an, der durch das Modell erklärt werden kann.

Als generalisierte Regressionsmethode zur Aufschlüsselung von Kolinearitäten wurde eine Ridge Regression durchgeführt. Bei der Ridge Regression wird der Einfluss der unabhängigen Determinanten auf die Zielvariable durch Auferlegen einer penalty (Bestrafung / Einbuße) proportional geschrumpft (sog. Shrinkage Methode). Zur Durchführung der Ridge Regression wurden alle unabhängigen Determinanten des multiplen linearen Regressionsmodells ausgewählt und das Modell wurde mit der Validierungsmethode „Holdback“ (Zurückhaltend) erstellt. Angegeben werden Parameterschätzer und p-Wert.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

3.1.1 Demographische und klinische Charakteristika

Für die Studie konnten insgesamt n = 213 Patienten und Probanden gewonnen werden. Darunter sind n = 16 gesunde Probanden, n = 187 Patienten mit CKD und n = 10 Patienten mit nephrotischem Syndrom. Tab. 3-1 zeigt demographische und klinische Charakteristika aller Probanden im Überblick.

Tab. 3-1 Demographische und klinische Charakteristika

Charakteristikum	Gesunde Probanden n = 16	CKD-Patienten			Nephrotische Patienten n = 10
		G1 – 3a n = 97	G3b – 5 n = 90		
Geschlecht m	4 (25%)	49 (50%)	57 (63%)	#	6 (60%)
Alter, Jahre	50 ± 14	55 ± 16	62 ± 15	**	54 ± 17
BMI, kg/m ²	29 (25-30)	28 (26-32)	28 (25-31)	n.s.	23 (21-26)
Arterielle HTN	0	72 (74%)	80 (89%)	**	8 (80%)
RR syst., mmHg	129 (117-134)	134 (121-148)	137 (127-152)	n.s.	153 (120-165)
RR diast., mmHg	84 (76-87)	81 (74-87)	78 (69-87)	#	83 (70-92)
MAP, mmHg	98 (90-105)	99 (91-108)	98 (90-105)	n.s.	104 (89-119)
Diabetes mellitus	0 (0%)	13 (13%)	25 (28%)	*	1 (10%)
Ödeme	0 (0%)	27 (28%)	39 (42%)	*	10 (100%)
VCI exp., mm/1,73m ²	15 ± 4	14 ± 5	15 ± 5	n.s.	18 ± 4
VCI-Änd., % VCI exp.	60 ± 20	49 ± 21	44 ± 19	n.s.	57 ± 14

Abkürzungen: CKD, chronische Nierenerkrankung; m, männlich; BMI, body mass index; HTN, Hypertonie; RR syst., systolischer Blutdruck; RR diast., diastolischer Blutdruck; MAP, arterieller Mitteldruck; VCI, Durchmesser der Vena cava inferior; exp., expiratorisch; Änd., Änderung.

Angaben: nominale Variablen Anzahl absolut (Spalten%), Chi-Quadrat-Test; stetige parametrische Variablen Mittelwert ± Standardabweichung, t-Test; stetige nicht-parametrische Variablen Median (Interquartilsbereich), Wilcoxon-Rangsummentest. n.s., nicht signifikant, p ≥ 0,1; # p < 0,1; * p < 0,05; ** p < 0,01.

Die Verteilung der n = 187 untersuchten CKD-Patienten auf die GFR- und Albuminurie-Stadien zeigen Abb. 3-1 und Abb. 3-2.

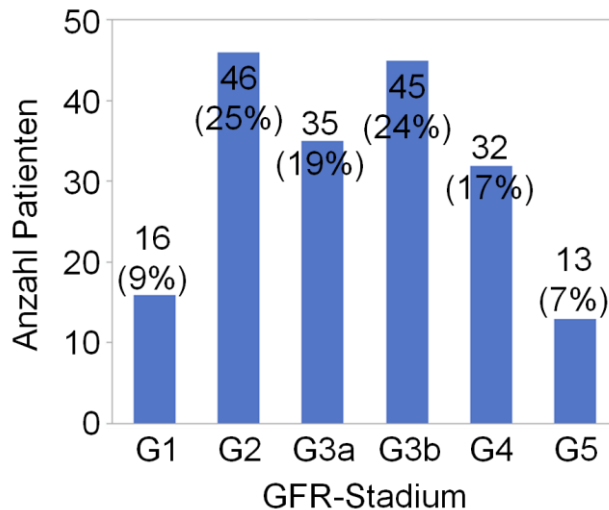


Abb. 3-1 Verteilung der CKD-Patienten auf die GFR-Stadien

Abkürzungen: GFR, glomeruläre Filtrationsrate

Angaben: Anzahl absolut (Prozentanteil aller n=187 CKD-Patienten).

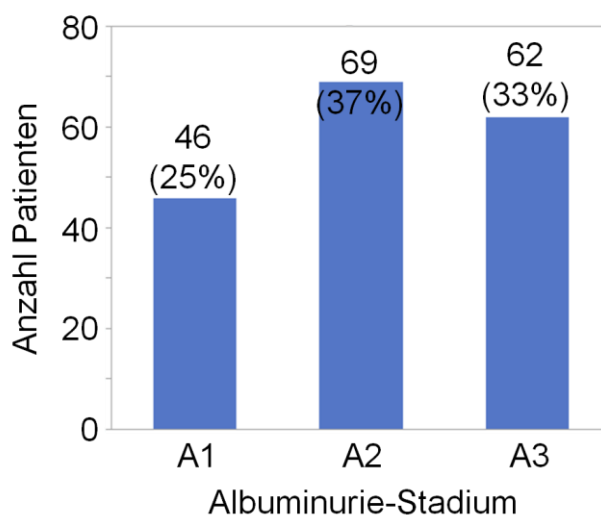


Abb. 3-2 Verteilung der CKD-Patienten auf die Albuminurie-Stadien

Angaben: Anzahl absolut (Prozentanteil aller n=187 CKD-Patienten).

Bei n=10 Patienten war das Albuminurie-Stadium unbekannt.

Die Verteilung der eingeschlossenen CKD-Patienten hinsichtlich der jeweiligen Ätiologie ihrer Nierenerkrankung ist in Tab. 3-2 wiedergegeben. Einzig bei Patienten mit glomerulonephritischer Ätiologie fand sich häufiger eine Zugehörigkeit zum Stadium A3 als A1–2. Obwohl alle drei Patienten mit interstitieller Genese der CKD ein fortgeschrittenes G-Stadium erreicht haben, waren sie in 67 % dem Stadium A1–2 zuzuordnen.

Tab. 3-2 Kontingenztabelle für GFR-Stadium und Albuminurie-Stadium nach Ätiologie der CKD

Häufigkeiten Gesamt % Spalte % Zeile %	Stadium G1–3a	Stadium G3b–5	Stadium A1–2	Stadium A3	Gesamt
Diabetisch/ hypertensiv	36 19 37 53	32 17 36 47	51 27 44 78	14 7 23 22	68 36
Glomerulonephriti sch	39 21 40 60	26 14 29 40	27 14 23 45	33 18 53 55	65 35
Interstitiell	0 0 0 0	3 2 3 100	2 1 2 67	1 1 2 33	3 2
Zystisch	1 1 1 12	7 4 8 88	6 3 5 75	2 1 3 25	8 4
Andere / unbe- kannt	21 11 22 49	22 12 24 51	29 16 25 71	12 6 19 29	43 23
Gesamt	97 52	90 48	115 61	62 33	187

Abkürzungen: GFR, glomeruläre Filtrationsrate; CKD, chronische Nierenerkrankung. Bei n=10 Patienten war das Albuminurie-Stadium unbekannt.

Die Dauermedikation der Patienten mit Diuretika, β -Blockern, Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und Calcium-Antagonisten und die Anzahl der den Patienten insgesamt verordneten antihypertensiven Arzneimittel zeigt Tab. 3-3.

Tab. 3-3 Arzneimittelannahme im Patientenkollektiv

Arzneimittel	CKD-Patienten			Nephrotische Patienten n = 10
	G1–3a n = 97	G3b–5 n = 90		
Diuretika	53 (55%)	59 (66%)	n.s.	8 (80%)
Schleifendiuretika	21 (22%)	49 (54%)	***	6 (60%)
K-sparendes Diuretikum	4 (4%)	6 (7%)	n.s.	1 (10%)
β-Blocker	45 (46%)	49 (54%)	n.s.	4 (40%)
RAAS-Inhibitoren	81 (84%)	64 (71%)	*	7 (70%)
Calcium-Antagonisten	32 (33%)	44 (49%)	*	5 (50%)
Anzahl Antihypertensiva				
0	12 (12%)	3 (3%)		1 (10%)
1	20 (21%)	14 (16%)		1 (10%)
2	15 (15%)	23 (26%)		2 (20%)
3	22 (23%)	20 (22%)	n.s.	0
4	14 (14%)	14 (16%)		4 (40%)
5	8 (8%)	10 (11%)		1 (10%)
6	2 (2%)	3 (3%)		0
7	4 (4%)	3 (3%)		1 (10%)

Abkürzungen: CKD, chronische Nierenerkrankung; RAAS, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.

Angaben: Anzahl absolut (Spalten%), Chi-Quadrat-Test.

n.s., nicht signifikant, $p \geq 0,1$; # $p < 0,1$; * $p < 0,05$; *** $p < 0,0001$.

3.1.2 BCM-Ergebnisse im Probandenkollektiv

Die CKD-Patienten hatten eine OH von $0,37 \pm 1,39$ l/1,73m² und ein ECW von $15,8 \pm 1,7$ l/1,73m² mit einem gegenüber den gesunden Probanden erhöhten Verhältnis ECW / ICW von $0,90 \pm 0,12$. Alle Ergebnisse der BCM-Messungen bei den Probandengruppen im Überblick zeigt Tab. 3-4.

Tab. 3-4 BCM-Ergebnisse der Probandengruppen

BCM-Parameter	Gesunde Probanden n = 16	CKD-Patienten			Nephrotische Patienten n = 10
		G1-3a n = 97	G3b-5 n = 90		
OH, l/1,73m ²	-0,20 ± 0,73	-0,02 ± 1,17	0,78 ± 1,50	***	3,77 ± 2,05
OH, %ECW	-1,7 ± 4,9	-0,4 ± 7,0	4,4 ± 9,0	***	20,4 ± 10,2
TBW, l/1,73m ²	32,8 ± 3,1	33,9 ± 3,9	33,5 ± 3,7	n.s.	36,1 ± 3,3
ECW, l/1,73m ²	14,9 ± 1,4	15,6 ± 1,7	16,1 ± 1,8	#	18,0 ± 1,7
ICW, l/1,73m ²	17,9 ± 1,9	18,3 ± 2,6	17,3 ± 2,6	*	18,1 ± 2,1
ECW / ICW	0,84 ± 0,06	0,86 ± 0,10	0,94 ± 0,12	***	1,01 ± 0,11
LTI, kg/m ²	m 15,9 (14,1-17,4) / w 13,0 (12,5-14,1)	m 15,3 (13,8-17,2) / w 12,5 (11,0-14,0)	m 13,9 (12,5-15,2) / w 12,4 (9,9-13,2)	** / n.s.	m 14,6 (13,0-15,8) / w 11,7 (11,6-13,7)
FAT, kg/m ²	m 10,0 (7,6-15,7) / w 15,8 (14,3-18,0)	m 13,1 (10,9-16,7) / w 14,9 (10,5-19,4)	m 13,2 (10,8-17,2) / w 17,6 (10,4-22,9)	n.s. / n.s.	m 7,3 (6,0-9,9) / w 8,4 (4,8-20,7)

Abkürzungen: BCM, Body Composition Monitor; CKD, chronische Nierenerkrankung; OH, Überwässerung; TBW, Gesamtkörperwasser; ECW, extrazelluläres Wasser; ICW, intrazelluläres Wasser; LTI, lean tissue index; FAT, fat tissue index; m, männlich; w, weiblich.

Angaben: stetige parametrische Variablen Mittelwert ± Standardabweichung, t-Test; stetige nicht-parametrische Variablen Median (Interquartilsbereich), Wilcoxon-Rangsummentest.

n.s., nicht signifikant, p ≥ 0,1; # p < 0,1; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,0001.

Die Überwässerung nach BCM der gesunden Probanden lag zwischen -1 l/1,73m² und +1 l/1,73m² (10. und 90. Perzentile, entsprechend etwa -8 %ECW und +6 %ECW). Dieses Ergebnis deckte sich mit den Referenzangaben des Herstellers [58]. Im Folgenden wurde eine Überwässerung nach BCM definiert als OH > 1 l/1,73m². Eine OH > 1 l/1,73m² fand sich bei n = 51 (27 %) der CKD-Patienten, eine OH > 2 l/1,73m² bei n = 23 (12 %) und eine OH > 3 l/1,73m² bei n = 7 (4 %).

3.1.3 Laborchemische Charakteristika

Tab. 3-5 bis Tab. 3-7 geben eine Übersicht über die Wertebereiche der laborchemischen Untersuchungen in den verschiedenen Probandengruppen. Aufgrund fehlender Proben fehlen bei jeweils n = 15 CKD-Patienten die Bestimmung der S-Aldosteron-Konzentration und der P-Renin-Aktivität, bei n = 8 CKD-Patienten die P-NT-pro-BNP-Konzentration und bei n = 14 CKD-Patienten die P-Gesamt-Eiweiß-Konzentration und P-Albumin-Konzentration. Bei n = 16 CKD-Patienten und bei n = 1 gesunden Probanden konnte keine Spontanurinprobe gewonnen und eingefroren werden, sodass für diese Probanden keine Bestimmung von IgG, α 1-Mikroglobulin, Plasmin(ogen), Präkallikrein, und Serinproteasenaktivität im Urin durchgeführt werden konnte. Bei n = 82 Patienten konnten Ergebnisse der Untersuchung des Sammelurins aus dem Order-Entry und Stationsinformationssystem LAURIS übernommen werden.

Tab. 3-5 Laborergebnisse aus Plasma (P) und Serum (S) im Überblick

Laborparameter	Gesunde Probanden n = 16	CKD-Patienten			Nephrotische Patienten n = 10
		G1–3a n = 97	G3b–5 n = 90		
P-Kreatinin, mg/dl	0,7 (0,6-0,9)	1,0 (0,8-1,2)	2,2 (1,7-2,9)	***	1,9 (1,1-2,6)
MDRD-GFR, ml/min/1,73m ²	97 (77-105)	68 (56-85)	30 (18-36)	***	35 (20-69)
MDRD-GFR-Verlauf, ml/min/1,73m ² /Jahr	-	-1,2 ± 5,6	-1,9 ± 5,4	n.s.	-
S-Aldosteron, pg/ml	161 (123-194)	114 (82-153)	127 (96-190)	#	63 (7-118)
P-Renin, ng Ang I/ml/h	1,3 (0,4-3,1)	2,8 (1,3-8,8)	3,9 (1,2-9,6)	n.s.	2,4 (1,0-6,5)
P-NT-pro-BNP, pg/ml	8 (10-124)	77 (41-212)	207 (89-946)	***	1036 (216-2830)
P-Albumin, g/dl	4,3 (4,3-4,6)	4,1 (3,8-4,4)	4,0 (3,6-4,3)	n.s.	3,2 (2,6-3,6)

Abkürzungen: CKD, chronische Nierenerkrankung; P, Plasma; MDRD-GFR, glomeruläre Filtrationsrate nach der MDRD-Formel; S, Serum.

Angaben: stetige parametrische Variablen Mittelwert \pm SD, t-Test; stetige nicht-parametrische Variablen Median (Interquartilsbereich), Wilcoxon-Rangsummentest.

n.s., nicht signifikant, $p \geq 0,1$; # $p < 0,1$; *** $p < 0,0001$.

Tab. 3-6 Laborergebnisse aus Spontanurin im Überblick

Laborparameter im Spontanurin	Gesunde Probanden n = 16	CKD-Patienten			Nephrotische Patienten n = 10
		G1-3a n = 97	G3b-5 n = 90		
Na ⁺ , mmol/gKrea	116 (73-163)	195 (110-250)	147 (84-243)	#	142 (107-188)
K ⁺ , mmol/gKrea	59 (42-136)	69 (57-95)	60 (42-82)	**	50 (37-66)
Na ⁺ /K ⁺ -Quotient	1,8 (1,0-3,1)	2,8 (1,6-3,7)	2,8 (1,8-4,0)	n.s.	3,2 (1,4-3,6)
Kreatinin, mg/dl	75 (38-93)	41 (23-57)	43 (30-64)	n.s.	65 (40-103)
Gesamt-Eiweiß, mg/gKrea	95 (67-173)	207 (89-946)	875 (311-2619)	***	6660 (5379-8023)
Albumin, mg/gKrea	13 (6-16)	46 (22-495)	203 (52-1765)	**	6050 (4841-7568)
IgG, mg/gKrea	2 (2-5)	7 (3-17)	10 (5-52)	*	327 (229-674)
α1-MG, mg/gKrea	10 (7-15)	20 (11-31)	41 (21-123)	***	79 (44-134)
Plasmin(ogen), µg/gKrea	0,7 (0,3-2,1)	6,6 (1,2-28,3)	81,5 (5,4-1733,9)	***	2459 (1079-5850)
Antiplasmin-empfh. Aktivität, RU/gKrea	0,03 (0,01-0,07)	0,30 (0,05-1,50)	0,73 (0,06-4,33)	n.s.	16,89 (3,61-34,00)
Plasma- Präkallikrein, µg/gKrea	2,6 (1,2-2,9)	5,6 (2,2-17,4)	30,1 (8,8-128,3)	***	179 (108-777)
PKSI-empfh. Aktivität, RU/gKrea	0,03 (0,01-0,07)	0,05 (0,02-0,42)	0,12 (0,02-1,19)	#	0,57 (0,13-16,06)
U-PA, µg/gKrea	13,6 (1,7-29,0)	29,8 (2,4-78,5)	9,1 (3,1-20,0)	#	39,3 (26,3-46,5)

Abkürzungen: CKD, chronische Nierenerkrankung; IgG, Immunglobulin G; α1-MG, α1-Mikroglobulin; empfh., empfindliche; U-PA, Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator.

Angaben: Median (Interquartilsbereich), Wilcoxon-Rangsummentest.

n.s., nicht signifikant, p ≥ 0,1; # p < 0,1; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,0001.

Tab. 3-7 Laborergebnisse aus Sammelurin im Überblick

Laborparameter im Sammelurin	CKD-Patienten		
	G1–3a n = 39	G3b–5 n = 43	
Urinvolumen, ml/24h	2500 (2000-3000)	2300 (1900-2900)	n.s.
Na ⁺ , mmol/24h	188 (131-244)	183 (118-214)	n.s.
K ⁺ , mmol/24h	64 (52-78)	61 (37-78)	n.s.
N ⁺ /K ⁺ -Quotient	2,7 (2,3-3,5)	2,8 (2,0-3,8)	n.s.
Kreatinin, mg/24h	1230 (1020-1544)	1075 (860-1566)	n.s.
Gesamt-Eiweiß, mg/24h	200 (81-960)	550 (86-1988)	n.s.
Albumin, mg/24h	130 (17-650)	107 (49-1390)	n.s.

Abkürzungen: CKD, chronische Nierenerkrankung.

Angaben: Median (Interquartilsbereich), Wilcoxon-Rangsummentest.

n.s., nicht signifikant, $p \geq 0,1$.

3.2 Vergleich der berechneten Werte für TBW und ECW mit den BCM-Ergebnissen

Beim Vergleich des mittels BCM gemessenen TBW [l] mit den wie in Kap. 1.1 beschrieben nach WATSON ET AL. [66] berechneten Werten für das Gesamtkörperwasser zeigte sich über die gesamte Kohorte (n = 213) eine Korrelation von $r = 0,91$ ($p < 0,0001$), Abb. 3-3. Die Differenz des TBW [l] nach BCM minus des errechneten Gesamtkörperwassers [l] nach WATSON ET AL. betrug im Median -2,0 l (IQ -4,2 bis -0,1; Minimum -15,1; Maximum 5,3) und war umso größer, je größer die OH nach BCM [l] (Tab. 3-8).

Auf dieselbe Weise wurde im Folgenden das wie in Kap. 1.1 beschrieben nach BIRD ET AL. [67] berechnete Extrazellulärwasser mit dem mittels BCM gemessenen ECW [l] verglichen. Über die gesamte Kohorte (n = 213) ergab sich eine Korrelation zwischen diesen beiden von $r = 0,87$ ($p < 0,0001$), Abb. 3-3. Die Differenz ECW nach BCM minus ECW errechnet betrug im Median +2,4 l (IQ +1,2 bis +3; Minimum -1,8; Maximum 8,7) und war größer bei höherer OH nach BCM [l] (Tab. 3-8).

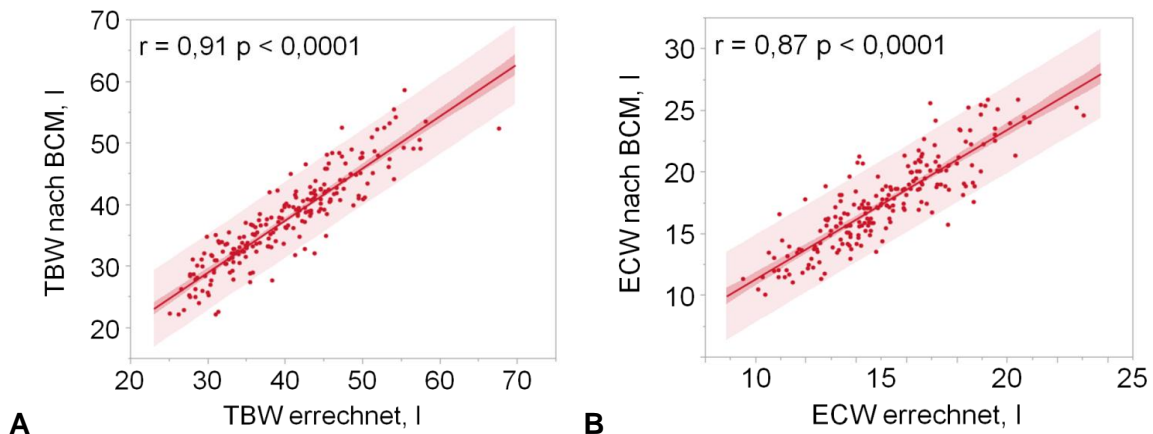


Abb. 3-3 Korrelation von TBW errechnet mit TBW nach BCM (A) und ECW errechnet mit ECW nach BCM (B)

Abkürzungen: TBW, Gesamtkörperwasser; ECW, extrazelluläres Wasser.

Angaben: Konfidenzbereich der Anpassung und der Vorhersage, Korrelationskoeffizient nach Pearson r und p -Wert.

Die Differenzen der mittels BCM gemessenen zu den errechneten Werten für TBW und ECW korrelierten auch mit Alter, Größe, Gewicht und BMI (Tab. 3-8).

Tab. 3-8 Korrelationen der Differenzen der mittels BCM gemessenen von den errechneten Werten für TBW und ECW

Parameter	Differenz (TBW nach BCM - TBW errechnet)	Differenz (ECW nach BCM - ECW errechnet)
OH, l/1,73m ²	0,25 ($p = 0,0002$)	0,71 ($p < 0,0001$)
Alter, Jahre	n. s.	0,23 ($p = 0,0006$)
Größe, log cm	-0,17 ($p = 0,0121$)	0,40 ($p < 0,0001$)
Gewicht, log kg	-0,33 ($p < 0,0001$)	0,23 ($p = 0,0007$)
BMI, log kg/m ²	-0,29 ($p < 0,0001$)	n. s.

Abkürzungen: TBW, Gesamtkörperwasser; ECW, extrazelluläres Wasser; OH, Überwässerung; BMI, body mass index.

Angaben: Korrelationskoeffizient nach Pearson r (p -Wert).

3.3 Vergleich der klinischen Einschätzung des Volumenstatus mit den BCM-Ergebnissen

3.3.1 Einschätzung des Volumenstatus durch Vorhandensein von Ödemen

Bei 35 % der CKD-Patienten, keinem der gesunden Probanden und bei allen akut nephrotischen Patienten wurden in der körperlichen Untersuchung eindrückbare Ödeme an den unteren Extremitäten beobachtet (Tab. 3-1). OH, TBW, ECW und ECW / ICW unterschieden sich signifikant bei Patienten mit und ohne Ödeme (Tab. 3-9 und Abb. 3-4).

Tab. 3-9 Volumenstatus der CKD-Patientengruppen mit und ohne Ödeme

BCM-Parameter	Patienten mit Ödemen n = 66	Patienten ohne Ödeme n = 121	p-Wert im t-Test
OH, l/1,73m ²	+1,24 ± 1,53	-0,11 ± 1,03	0,0001
TBW, l/1,73m ²	34,6 ± 3,3	33,2 ± 3,9	0,0096
ECW, l/1,73m ²	17,0 ± 1,5	15,2 ± 1,5	0,0001
ICW, l/1,73m ²	17,7 ± 2,2	18,0 ± 2,8	n. s.
ECW / ICW	0,97 ± 0,10	0,86 ± 0,11	0,0001

Abkürzungen: CKD, chronische Nierenerkrankung; BCM, Body Composition Monitor; OH, Überwässerung; TBW, Gesamtkörperwasser; ECW, extrazelluläres Wasser; ICW, intrazelluläres Wasser.

Angaben: Mittelwert ± Standardabweichung, p-Wert im t-Test.

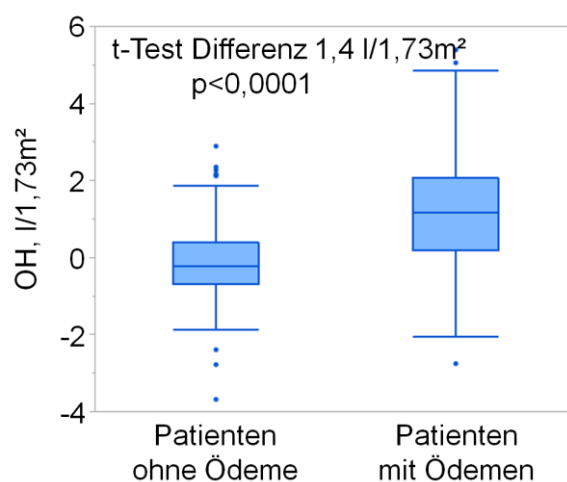


Abb. 3-4 Überwässerung (OH) bei Patienten mit und ohne Ödeme

Angaben: Box and whisker Plot, Differenz der Mittelwerte und p-Wert aus t-Test.

Von den $n = 66$ Patienten mit Ödemen in der klinischen Untersuchung hatten $n = 35$ (53%) eine $OH > 1 \text{ l/1,73m}^2$ (Tab. 3-10). Bei der Analyse der höhergradig klinisch ödematösen Patienten ($n = 28$, davon $n = 12$ mit Ödemen dokumentiert als ++ und $n = 4$ mit Ödemen dokumentiert als +++) fanden sich $n = 14$ (50 %) mit $OH > 1 \text{ l/1,73m}^2$. Bei den CKD-Patienten ohne klinisch festzustellende Ödeme ($n = 121$) wurde bei $n = 16$, entsprechend 13 %, die $OH > 1 \text{ l/1,73m}^2$ gemessen (Tab. 3-10).

Tab. 3-10 Kontingenztabelle der CKD-Patienten für Ödeme und Überwässerung nach BCM

Häufigkeiten Gesamt % Spalte % Zeile %	$OH \leq 1 \text{ l/1,73m}^2$	$OH > 1 \text{ l/1,73m}^2$	Gesamt
keine Ödeme	105	16	121
	56	9	65
	77	31	
	87	13	
Ödeme	31	35	66
	17	19	35
	23	69	
	47	53	
Gesamt	136	51	187
	73	27	

Abkürzungen: CKD, chronische Nierenerkrankung; BCM, Body Composition Monitor; OH, Überwässerung.

Mit zunehmender Überwässerung nach BCM wurden in der klinischen Untersuchung bei einer größeren Prozentzahl der CKD-Patienten Ödeme festgestellt (Abb. 3-5). So hatten Patienten mit $OH < 1 \text{ l/1,73m}^2$ in 23 % Ödeme und Patienten mit $OH = 2$ bis 3 l/1,73m^2 bzw. $OH > 3 \text{ l/1,73m}^2$ in 63 % bzw. 100 % Ödeme, Chi² Test mit $p < 0,0001$.

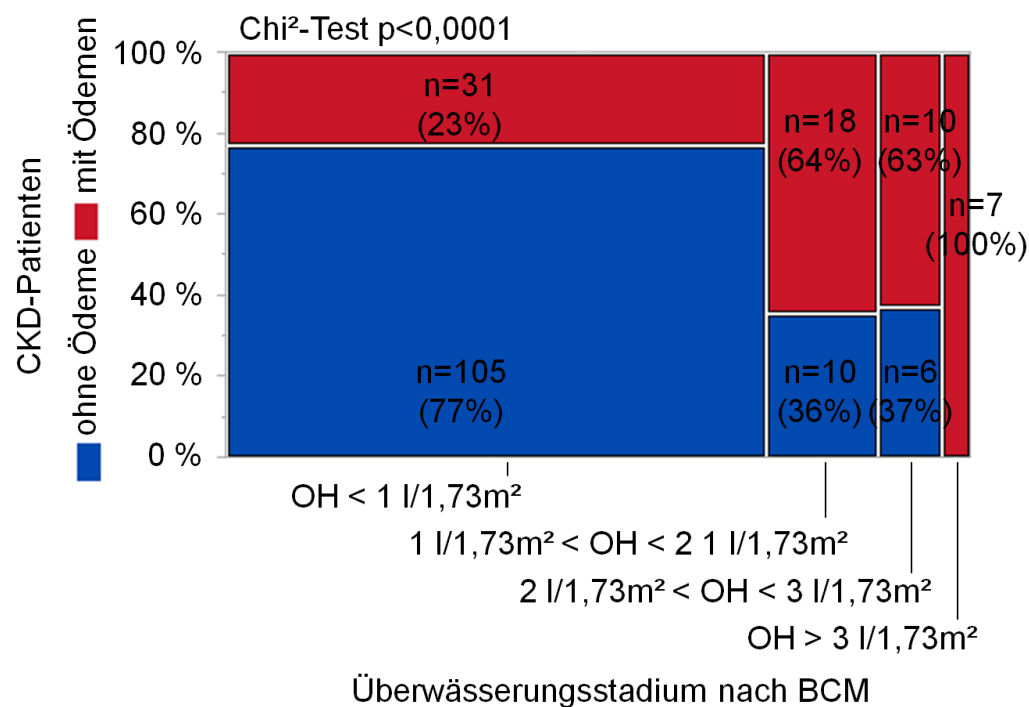


Abb. 3-5 Ödeme bei CKD-Patienten nach Stadium der Überwässerung

Abkürzungen: CKD, chronische Nierenerkrankung; OH, Überwässerung.

Angaben: Anzahl absolut (Prozent von der Gesamtzahl im jeweiligen Überwässerungsstadium).

Weitere Unterschiede der CKD-Patienten mit und ohne Ödeme in klinischen, und laborchemischen Merkmalen sind in Tab. 3-11 aufgezeigt. CKD-Patienten mit Ödemen waren älter, hatten einen höheren BMI, häufiger eine vorbekannte arterielle Hypertonie und einen höheren systolischen Blutdruck als CKD-Patienten ohne Ödeme. Außerdem hatten Patienten, bei denen Ödeme festgestellt wurden, eine niedrigere MDRD-GFR, eine höhere NT-pro-BNP-Konzentration im Plasma und eine höhere Proteinurie. CKD-Patienten mit und ohne Ödeme unterschieden sich jedoch nicht in der P-Albumin-Konzentration.

Tab. 3-11 Vergleich von CKD-Patienten mit und ohne Ödeme

Parameter	Patienten ohne Ödeme n = 66	Patienten mit Ödemen n = 121	p-Wert
Geschlecht m / w	62 (51%) / 59 (49%)	44 (67%) / 22 (33%)	0,0405
Alter, Jahre	55 ± 15	65 ± 15	<0,0001
BMI, kg/m ²	28 (25-32)	30 (27-35)	0,0055
Bekannte Hypertonie	92 (76%)	60 (91%)	0,0090
RR syst., mmHg	131 (123-143)	142 (129-155)	0,0005
RR diast., mmHg	80 (74-87)	78 (69-85)	0,1033
VCI exp., mm/1,73m ²	15 ± 5	15 ± 5	0,6902
VCI-Änderung, %VCI exp.	48 ± 21	43 ± 17	0,1034
MDRD-GFR, ml/min/1,73m ²	54 (33-74)	39 (26-58)	0,0080
S-Aldosteron, pg/ml	119 (94-165)	122 (77-171)	0,8812
P-Renin, ng Ang I/ml/h	5,1 (1,3-11,7)	2,4 (0,9-6,4)	0,0245
GFR-korr. P-NT-pro-BNP, pg/ml	81 (33-190)	218 (86-549)	<0,0001
P-Na ⁺ , mmol/l	142 (140-144)	143 (140-145)	0,0690
P-K ⁺ , mmol/l	4,2 (3,9-4,5)	4,3 (3,9-4,6)	0,2475
P-Albumin, g/dl	4,1 (3,8-4,4)	4,0 (3,6-4,3)	0,2380
U-Na ⁺ , mmol/g Krea	139 (84-222)	198 (128-364)	0,0021
U-K ⁺ , mmol/g Krea	62 (44-84)	71 (56-96)	0,0045
U-Na ⁺ -/K ⁺ -Quotient	2,7 (1,6-3,4)	3,0 (2,0-4,4)	0,0172
U-Gesamt-Eiweiß, mg/gKrea	287 (127-940)	1023 (274-2659)	<0,0001

Abkürzungen: OH, Überwässerung; BMI, body mass index; RR syst., systolischer Blutdruck; RR diast., diastolischer Blutdruck; VCI, Durchmesser der Vena cava inferior; exp., expiratorisch; S, Serum; P, Plasma; MDRD-GFR, glomeruläre Filtrationsrate nach der MDRD-Formel; GFR-korr. P-NT-pro-BNP, auf die glomeruläre Filtrationsrate korrigiertes P-NT-pro-BNP; U, Urin.

Angaben: nominale Variablen Anzahl absolut (Spalten%), Chi²-Test; stetige parametrische Variablen Mittelwert ± Standardabweichung, t-Test; stetige nicht-parametrische Variablen Median (Interquartilsbereich), Wilcoxon-Rangsummentest.

3.3.2 Einschätzung des Volumenstatus durch Sonographie der Vena cava inferior

Die Sonographie konnte bei $n = 164$ der CKD-Patienten und bei allen gesunden Probanden und nephrotischen Patienten durchgeführt werden. Bei keinem der CKD-Patienten wurde ein Pleuraerguss festgestellt. Bei einem der CKD-Patienten, bei dem außerdem der Verdacht auf einen fibrozirrhatischen Leberumbau nutritiv-toxischer Genese bestand, wurde ein geringer Aszites diagnostiziert. Bei keinem der nephrotischen Patienten wurde Aszites gesehen, jedoch wurde bei zwei Patienten aus dieser Gruppe ein Pleuraerguss gefunden.

Der expiratorische Durchmesser der VCI betrug bei den CKD-Patienten 8 mm/m^2 (IQ 7-10), die atemabhängige Änderung des VCI-Durchmessers betrug 45% des expiratorischen Durchmessers (IQ 30-64) (Tab. 3-1). Im 2-Stichproben t-Test unterschieden sich CKD-Patienten mit Überwässerung nach BCM (definiert als $\text{OH} > 1 \text{ l/1,73m}^2$) in den Parametern der VCI-Sonographie nicht von der Patientengruppe ohne Überwässerung nach BCM. Der expiratorischen VCI-Durchmesser stieg mit zunehmender Überwässerungsgruppe tendenziell an: $14,8 \pm 0,5 \text{ mm/m}^2$ bei $\text{OH} \leq 1 \text{ l/1,73m}^2$; $14,8 \pm 1,0 \text{ mm/m}^2$ bei $1 \text{ l/1,73m}^2 < \text{OH} \leq 2 \text{ l/1,73m}^2$; $16,5 \pm 1,2 \text{ mm/m}^2$ bei $2 \text{ l/1,73m}^2 < \text{OH} \leq 3 \text{ l/1,73m}^2$; $18,6 \pm 2,0 \text{ mm/m}^2$ bei $\text{OH} > 3 \text{ l/1,73m}^2$. Dieser Anstieg war allerdings statistisch nicht signifikant (ANOVA $p = 0,1967$). Die OH korrelierte positiv mit dem expiratorischen VCI-Durchmesser (Tab. 3-12 und Abb. 3-6). TBW, ECW und ICW korrelierten negativ mit der atemabhängigen VCI-Änderung (Tab. 3-12).

Tab. 3-12 Korrelationen der VCI-Sonographie mit dem Volumenstatus bei CKD-Patienten

VCI Parameter	OH, l/1,73m ²	TBW, l/1,73m ²	ECW, l/1,73m ²	ICW, l/1,73m ²	ECW / ICW
VCI exp., mm/1,73m ²	0,17*	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
VCI-Änderung, %VCI exp.	n.s.	-0,24**	-0,18*	-0,22**	n.s.

Abkürzungen: CKD, chronische Nierenerkrankung; OH, Überwässerung; TBW, Gesamtkörperwasser; ECW, extrazelluläres Wasser; ICW, intrazelluläres Wasser; VCI, Vena cava inferior; exp., expiratorisch.

Angaben: Korrelationskoeffizient nach Pearson r.

n.s. = nicht signifikant ($p > 0,1$); # $p < 0,1$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

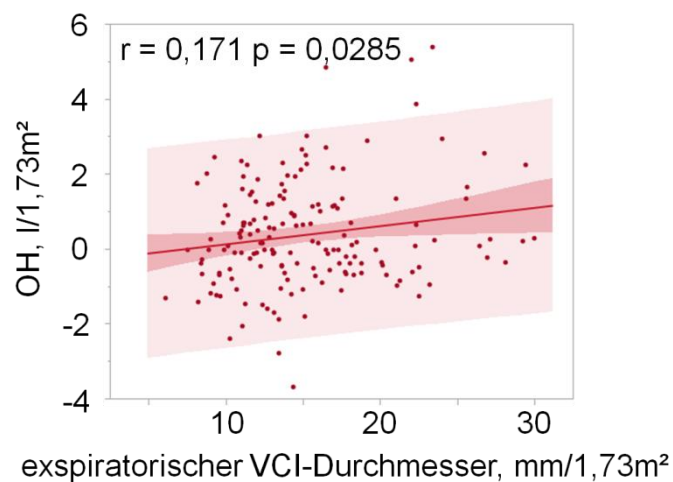


Abb. 3-6 Korrelation der Überwässerung mit dem expiratorischen VCI-Durchmesser

Abkürzungen: OH, Überwässerung; VCI, Vena cava inferior.

Angaben: Konfidenzbereich der Anpassung und der Vorhersage, Korrelationskoeffizient nach Pearson r und p -Wert.

Die ROC-Analyse zur Erkennung einer Überwässerung definiert als > 1 l/1,73m² nach BCM anhand des expiratorischen VCI-Durchmessers ergab einen Cut-off-Wert von 13,5 mm/1,73m² (Sensitivität 53 %, Spezifität 84 %, AUC = 0,57, Abb. 3-7).

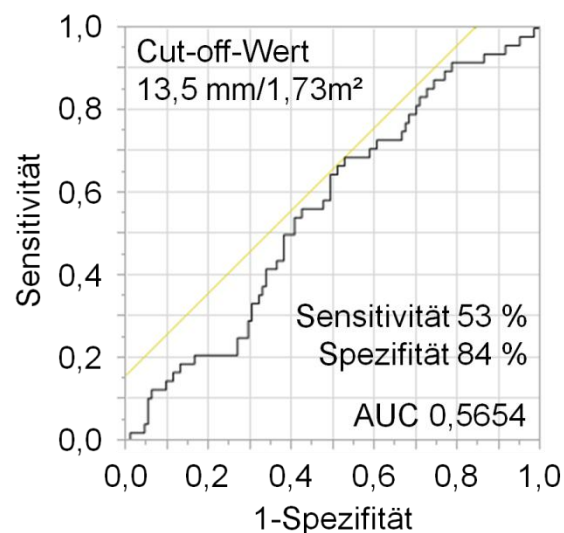


Abb. 3-7 ROC-Kurve für die Erkennung einer Überwässerung bei CKD-Patienten anhand des expiratorischen VCI-Durchmessers

Als positiv wurde eine Überwässerung nach BCM > 1 l/1,73m² definiert.

Abkürzungen: AUC, Area under the curve; ROC, Receiver operating characteristic; VCI, Vena cava inferior; CKD, chronische Nierenerkrankung.

3.3.3 Einschätzung des Volumenstatus durch P-NT-pro-BNP

Die Konzentration des NT-pro-BNP bei den CKD-Patienten betrug 181 pg/ml (IQ 68-628) (Tab. 3-5). Wegen möglicher Beeinflussung der Plasmakonzentration von NT-pro-BNP durch die GFR musste neben der Korrelation von P-NT-pro-BNP mit OH auch ein Zusammenhang mit der GFR untersucht werden. Die Korrelation des P-NT-pro-BNP mit den Parametern des Volumenstatus und der Nierenfunktion zeigt Tab. 3-13.

Die P-NT-pro-BNP-Konzentration korrelierte positiv mit OH und negativ mit der MDRD-GFR (Abb. 3-8). Die Parameter des Volumenstatus korrelierten nach Korrektur für die MDRD-GFR anhand der Formel von JAFRI ET AL. [80] unverändert deutlich mit der P-NT-pro-BNP-Konzentration. Der Korrelationskoeffizient für die Korrelation des P-Kreatinin bzw. der MDRD-GFR mit der P-NT-pro-BNP-Konzentration war dagegen nach Korrektur des P-NT-pro-BNP für die MDRD-GFR auf weniger als die Hälfte reduziert (Tab. 3-13).

Tab. 3-13 Korrelationen von P-NT-pro-BNP mit den Parametern des Volumenstatus und der Nierenfunktion bei CKD-Patienten

Parameter	P-NT-pro-BNP, log pg/ml	GFR-korr. P-NT-pro- BNP, log pg/ml
OH, l/1,73m ²	0,55***	0,50***
TBW, l/1,73m ²	-0,19**	-0,21**
ECW, l/1,73m ²	0,19*	0,14 #
ICW, l/1,73m ²	-0,40***	-0,39***
ECW / ICW	0,61***	0,56***
P-Kreatinin, log mg/dl	0,56***	0,22**
MDRD-GFR, log ml/min/1,73m ²	-0,59***	-0,25**

Abkürzungen: P, Plasma; GFR-korr. P-NT-pro-BNP, auf die glomeruläre Filtrationsrate korrigiertes P-NT-pro-BNP; OH, Überwässerung; TBW, Gesamtkörperwasser; ECW, extrazelluläres Wasser; ICW, intrazelluläres Wasser; MDRD-GFR, glomeruläre Filtrationsrate nach der MDRD-Formel.

Angaben: Korrelationskoeffizient nach Pearson r.
p < 0,1; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,0001.

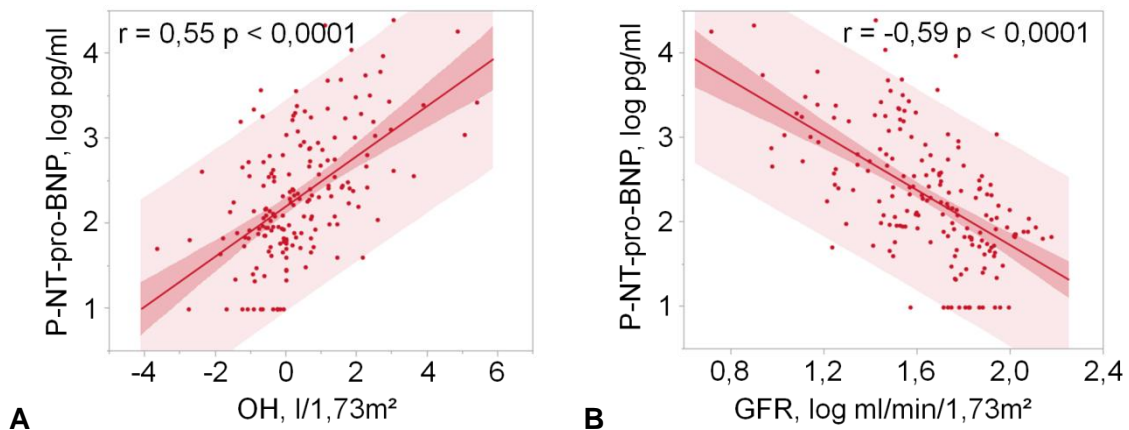


Abb. 3-8 Korrelation der OH (A) und der MDRD-GFR (B) mit P-NT-pro-BNP

Abkürzungen: P, Plasma; OH, Überwässerung; MDRD-GFR, glomeruläre Filtrationsrate nach der MDRD-Formel.

Angaben: Konfidenzbereich der Anpassung und der Vorhersage, Korrelationskoeffizient nach Pearson r und p-Wert.

Die Patientengruppen mit und ohne Überwässerung nach BCM unterschieden sich signifikant in der auf die GFR korrigierten Konzentration des NT-pro-BNP im Plasma (Abb. 3-9).

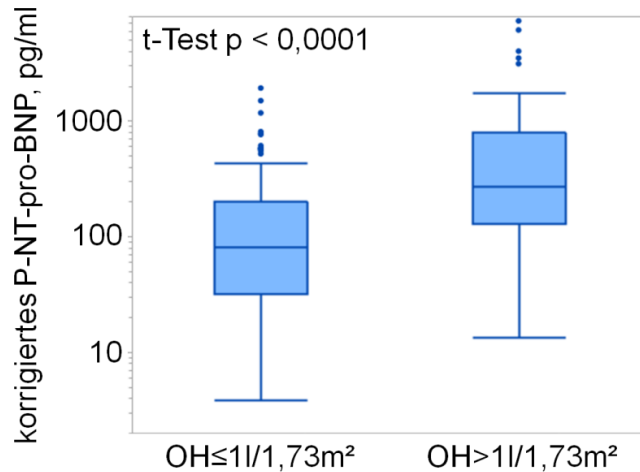


Abb. 3-9 P-NT-pro-BNP korrigiert für die MDRD-GFR bei Patienten mit und ohne Überwässerung nach BCM

Abkürzungen: P, Plasma; OH, Überwässerung; MDRD-GFR, glomeruläre Filtrationsrate nach der MDRD-Formel.

Angaben: Box and whisker Plot, p-Wert aus t-Test (der logarithmierten Werte).

Trotz der Aufteilung auf viele Gruppen zeigten sich zum Teil signifikante Unterschiede in der P-NT-pro-BNP-Konzentration von Patienten mit und ohne Überwässerung nach BCM innerhalb eines GFR-Stadiums (Abb. 3-10).

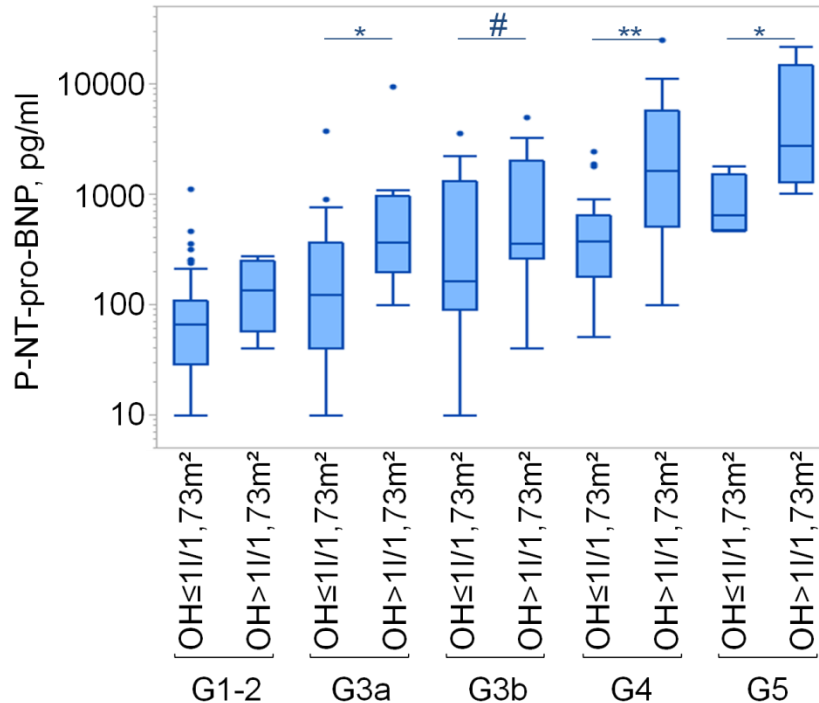


Abb. 3-10 P-NT-pro-BNP bei Patienten mit und ohne Überwässerung nach GFR-Stadium

Abkürzungen: P, Plasma; OH, Überwässerung.

Angaben: Box and whisker Plot, Signifikanzniveau aus t-Tests (der logarithmierten Werte) mit # $p < 0,1$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Für CKD-Patienten der verschiedenen GFR-Stadien wurden ROC-Analysen zur Ermittlung eines Cut-offs für P-NT-pro-BNP zur Erkennung einer Überwässerung definiert als OH nach BCM $> 1/1,73\text{m}^2$ durchgeführt. Die ROC-Kurve für die Kohorte aller untersuchten CKD-Patienten ist in Abb. 3-11 dargestellt. In Tab. 3-14 sind die Cut-off-Werte für P-NT-pro-BNP zur Bestimmung einer Überwässerung bei CKD-Patienten aus den ROC-Analysen für die verschiedenen GFR-Stadien mit der jeweiligen Sensitivität und Spezifität genannt.

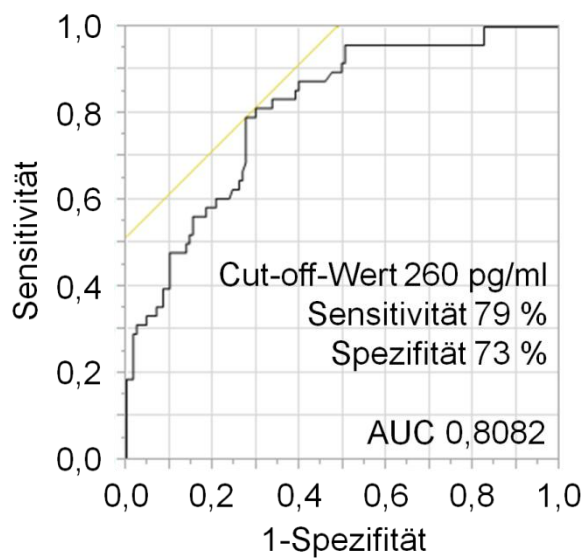


Abb. 3-11 ROC-Kurve für Plasma-NT-pro-BNP zur Erkennung einer Überwässerung bei CKD-Patienten

Als positiv wurde eine Überwässerung nach BCM >1 l/1,73m² definiert.

Abkürzungen: AUC, Area under the curve; ROC, Receiver operating characteristic; CKD, chronische Nierenerkrankung; BCM, Body Composition Monitor.

Tab. 3-14 P-NT-pro-BNP Cut-off-Werte zur Erkennung einer Überwässerung in verschiedenen GFR-Stadien der CKD

Gruppe	AUC	optimaler Cut-off- Wert, pg/ml	Sens.	Spez.	richtig positiv	richtig negativ	falsch positiv	falsch negativ
alle CKD- Patienten	0,81	260	0,79	0,73	38	95	36	10
G1-2	0,70	111	0,75	0,76	3	42	13	1
G3a	0,78	173	0,88	0,67	7	18	9	1
G3b	0,68	209	0,88	0,58	14	15	11	2
G4	0,78	641	0,75	0,73	9	14	5	3
G5	0,94	1944 1030	0,75 1,00	1,00 0,75	6 8	4 3	0 1	2 0

Als positiv wurde eine Überwässerung nach BCM >1 l/1,73m² definiert.

Abkürzungen: P, Plasma; GFR, glomeruläre Filtrationsrate; CKD, chronische Nierenerkrankung; AUC, Area under the Curve; Sens., Sensitivität; Spez., Spezifität.

3.4 Korrelationen der BCM-Parameter des Volumenstatus

3.4.1 Unterschiede von Patienten mit und ohne Überwässerung

In der CKD-Patientengruppe mit Überwässerung definiert als OH > 1 l/1,73m² fanden sich ein höherer Anteil männlicher Patienten, ein höheres Alter, ein niedrigerer BMI, ein höherer systolischer Blutdruck und ein größerer Anteil an Patienten mit Ödemen (Tab. 3-15). In der Laborchemie zeigten sich bei der Patientengruppe mit Überwässerung eine niedrigere MDRD-GFR, ein höherer retrospektiver GFR-Verlust, ein höheres GFR-korrigiertes P-NT-pro-BNP und eine höhere Proteinurie als bei Patienten ohne Überwässerung in der BCM-Messung (Tab. 3-16).

Tab. 3-15 Klinische Parameter bei CKD-Patienten mit und ohne Überwässerung nach BCM

Parameter	OH nach BCM		p-Wert
	≤1l/1,73m ² n = 136	>1l/1,73m ² n = 51	
Geschlecht männlich	68 (50%)	38 (75%)	0,0021
Alter, Jahre	57 ± 16	63 ± 16	0,0276
BMI, kg/m ²	29 (26-32)	27 (24-31)	0,0581
Vorbekannte Hypertonie	106 (78%)	46 (90%)	0,0438
RR syst., mmHg	131 (124-147)	142 (132-156)	0,0005
RR diast., mmHg	80 (72-87)	80 (68-85)	0,1802
Ödeme	31 (23%)	35 (69%)	<0,0001
VCI expiratorisch, mm/1,73m ²	15 ± 5	16 ± 5	0,2416
VCI Änderung, %VCIexp.	47 ± 21	47 ± 18	0,9416

Abkürzungen: OH, Überwässerung; BMI, body mass index; RR syst., systolischer Blutdruck; RR diast., diastolischer Blutdruck; VCI, Vena cava inferior.

Angaben: nominale Variablen Anzahl absolut (Spalten%), Chi²-Test; stetige parametrische Variablen Mittelwert ± SD, t-Test; stetige nicht-parametrische Variablen Median (Interquartilsbereich), Wilcoxon-Rangsummentest.

Tab. 3-16 Laborchemische Parameter bei CKD-Patienten mit und ohne Überwässerung nach BCM

Parameter	OH nach BCM		p-Wert
	≤1l/1,73m ² n = 136	>1l/1,73m ² n = 51	
MDRD-GFR, ml/min/1,73m ²	56 (34-76)	33 (21-47)	<0,0001
MDRD-GFR-Verlauf, ml/min/1,73m ² /J	-0,6 ± 4,6	-4,0 ± 6,9	0,0028
S-Aldosteron, pg/ml	118 (87-166)	132 (83-173)	0,6907
P-Renin, ng Ang I/ml/h	3,9 (1,3-11,0)	2,2 (1,2-5,8)	0,1025
GFR-korr. P-NT-pro-BNP, pg/ml	81 (32-201)	273 (128-801)	<0,0001
P-Na ⁺ , mmol/l	142 (140-144)	142 (140-145)	0,2935
P-K ⁺ , mmol/l	4,2 (3,9-4,4)	4,4 (4,0-4,7)	0,0180
P-Albumin, g/dl	4,1 (3,8-4,4)	3,8 (3,5-4,3)	0,1306
U-Na ⁺ , mmol/g Krea	160 (96-127)	169 (112-309)	0,2793
U-K ⁺ , mmol/g Krea	63 (51-85)	72 (50-96)	0,3586
U-Na ⁺ -/K ⁺ -Quotient	2,8 (1,7-3,7)	2,9 (1,9-4,1)	0,4205
U-Gesamt-Eiweiß, mg/gKrea	274 (126-957)	1195 (494-3778)	<0,0001

Abkürzungen: OH, Überwässerung; MDRD-GFR, glomeruläre Filtrationsrate nach der MDRD-Formel; S, Serum; P, Plasma; GFR-korr. P-NT-pro-BNP, auf die GFR korrigiertes P-NT-pro-BNP; U, Urin.

Angaben: stetige parametrische Variablen Mittelwert ± SD, t-Test; stetige nicht-parametrische Variablen Median (Interquartilsbereich), Wilcoxon-Rangsummentest.

3.4.2 Univariate Korrelationen des Volumenstatus

Die Überwässerung war bei Frauen um 0,4 l/1,73m² niedriger als bei Männern (Tab. 3-17). Patienten, die ein Schleifendiuretikum einnahmen, hatten eine um 0,7 l/1,73m² höhere OH, Patienten mit medikamentöser RAAS-Blockade hatten eine um 0,5 l/1,73m² geringere OH als Patienten ohne diese Medikation (Tab. 3-17). Patienten mit verschiedener Ätiologie ihrer CKD unterschieden sich in der ANOVA und in den t-Tests aller Paare nicht signifikant in der Überwässerung.

Tab. 3-17 Univariate Korrelationen des Volumenstatus mit nominalen und ordinalen Variablen

Parameter	OH, l/1,73m ²	TBW, l/1,73m ²	ECW, l/1,73m ²	ICW, l/1,73m ²	ECW/ ICW
Geschlecht w – m	0,13* Diff.= -0,4	0,61*** Diff.= -4,6	0,57*** Diff.= -2,0	0,50*** Diff.= -2,7	n.s.
Hypertonie 1 – 0	n.s.	0,13* Diff.= 1,4	0,31*** Diff.= 1,4	n.s.	0,21** Diff.= 0,07
Diabetes mellitus 1 – 0	n.s.	n.s.	0,21** Diff.= 1,0	n.s.	0,19** Diff.= 0,06
Ödeme 1 – 0	0,46*** Diff.= 1,4	0,16* Diff.= 1,4	0,48*** Diff.= 1,8	n.s.	0,45*** Diff.= 0,11
Schleifendiureti- kum 1– 0	0,23** Diff.= 0,7	n.s.	0,30*** Diff.= 1,1	0,10# Diff.= -0,7	0,39*** Diff.= 0,10
K-sparendes Diuretikum 1– 0	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
β-Blocker 1 – 0	n.s.	n.s.	0,19* Diff.= 0,7	n.s.	0,14* Diff.= 0,04
RAAS-Hemmer 1 – 0	0,14* Diff.= -0,5	0,19** Diff.= 1,8	n.s.	0,21** Diff.= 1,4	0,17* Diff.= -0,05
Ca-Antagonist 1 – 0	0,13* Dif.= 0,4	0,16* Diff.= 1,3	0,25** Diff.= 0,9	n.s.	n.s.
Anzahl Antihy- pertensiva	0,17#	0,25**	0,39***	n.s.	0,23*

Abkürzungen: OH, Überwässerung; TBW, Gesamtkörperwasser; ECW, extrazelluläres Wasser; ICW, intrazelluläres Wasser; RAAS, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Angaben: Korrelationskoeffizient aus ANOVA / nach Pearson. Nominale Parameter außerdem Differenz (Diff.) der Mittelwerte (0=nein; 1=ja; w=weiblich; m=männlich). n.s. = nicht signifikant ($p > 0,1$); # $p < 0,1$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,0001$.

Die Überwässerung nach BCM korrelierte positiv mit Alter, systolischem Blutdruck, P-Kreatinin und P-NT-pro-BNP und negativ mit diastolischem Blutdruck, MDRD-GFR, MDRD-GFR-Verlauf, S-Aldosteron, P-Renin-Aktivität und S-Albumin (Tab. 3-18 und Tab. 3-19). Patienten mit höherem BMI oder FTI waren weniger überwässert bei einem höheren Verhältnis ECW / ICW (Tab. 3-18).

Tab. 3-18 Univariate Korrelationen des Volumenstatus mit stetigen demographischen und klinischen Variablen

Parameter	OH, l/1,73m ²	TBW, l/1,73m ²	ECW, l/1,73m ²	ICW, l/1,73m ²	ECW / ICW
Alter, Jahre	0,20**	n.s.	0,25**	-0,21**	0,43***
Größe, log cm	n.s.	0,47***	0,43***	0,39***	n.s.
Gewicht, log kg	-0,15*	0,41***	0,53***	0,24**	0,18*
BMI, log kg/m ²	-0,23**	0,24**	0,39***	n.s.	0,24**
LTI, log kg/m ²	-0,16*	0,91***	0,54***	0,96***	-0,63***
FTI, log kg/m ²	-0,22**	-0,23**	n.s.	-0,38***	0,46***
RR syst., log mmHg	0,23**	0,18*	0,32***	n.s.	0,22**
RR diast., log mmHg	-0,15*	0,14#	n.s.	0,20**	-0,20**
MAP, log mmHg	n.s.	0,19*	0,19*	0,15*	n.s.
VCI exsp., mm/m ²	0,19**	n.s.	n.s.	n.s.	n.s..
VCI Änderung, %VCI exsp.	n.s.	-0,22**	0,17*	-0,20**	n.s.

Abkürzungen: OH, Überwässerung; TBW, Gesamtkörperwasser; ECW, extrazelluläres Wasser; ICW, intrazelluläres Wasser; BMI, body mass index; LTI, lean tissue index; FTI, fat tissue index; RR syst., systolischer Blutdruck; RR diast., diastolischer Blutdruck; MAP, arterieller Mitteldruck; VCI, Vena cava inferior; exsp., expiratorisch.

Angaben: Korrelationskoeffizient nach Pearson r.

n.s. = nicht signifikant ($p > 0,1$); # $p < 0,1$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,0001$.

Tab. 3-19 Univariate Korrelationen des Volumenstatus mit Laborparametern im Blut

Laborparameter im Serum / Plasma	OH, l/1,73m ²	TBW, l/1,73m ²	ECW, l/1,73m ²	ICW, l/1,73m ²	ECW/ICW
P-Kreatinin, log mg/dl	0,34***	n.s.	0,27**	n.s.	0,26**
MDRD-GFR, log ml/min/1,73m ²	-0,33***	n.s.	-0,17*	0,15*	-0,32***
MDRD-GFR-Verlauf, ml/min/1,73m ²	-0,19*	-0,21**	-0,25**	-0,13#	n.s.
S-Aldosteron, log pg/ml	-0,21**	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
P-Renin, log ng Ang l/ml/h	-0,23**	n.s.	n.s.	n.s.	-0,17*
log Aldo/Renin-Quot.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
P-NT-pro-BNP, log pg/ml	0,55***	-0,19**	0,19*	-0,40***	0,61***
GFR-korr. P-NT-pro-BNP, log pg/ml	0,50***	-0,21**	0,14#	-0,39***	0,56***
P-Na ⁺ , log mmol/l	0,12#	n.s.	n.s.	n.s.	0,14#
P-K ⁺ , log mmol/l	0,15*	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
P-Albumin, log g/dl	-0,19*	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Abkürzungen: OH, Überwässerung; TBW, Gesamtkörperwasser; ECW, extrazelluläres Wasser; ICW, intrazelluläres Wasser; P, Plasma; MDRD-GFR, glomeruläre Filtrationsrate nach der MDRD-Formel; S, Serum; GFR-korr. P-NT-pro-BNP, auf die GFR korrigiertes Plasma NT-pro-BNP.

Angaben: Korrelationskoeffizient nach Pearson.

n.s. = nicht signifikant ($p > 0,1$); # $p < 0,1$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,0001$.

Unter den Korrelationen des Volumenstatus mit den Laborparametern aus Spontan- und Sammelurin zeigte einzig die Proteinurie eine signifikante Korrelation zu OH (Abb. 3-12, Tab. 3-20 und Tab. 3-21). Zwischen den Elektrolyten im Urin und OH zeigte sich keine signifikante Korrelation (Tab. 3-20 und Tab. 3-21).

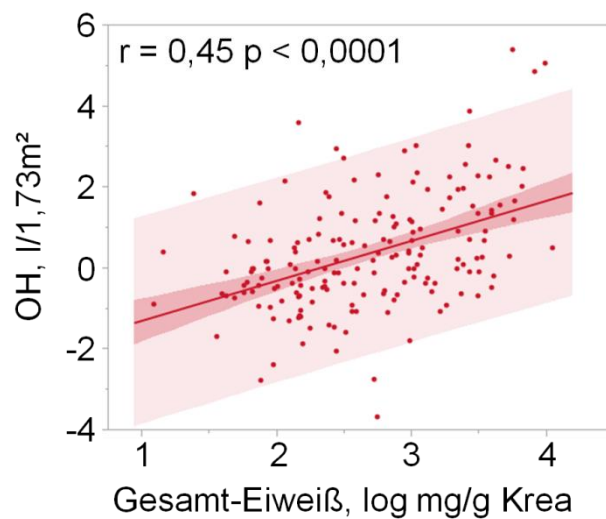


Abb. 3-12 Korrelation des Gesamt-Eiweiß im Urin mit der OH

Abkürzungen: OH, Übersäuerung.

Angaben: Konfidenzbereich der Anpassung und der Vorhersage, Korrelationskoeffizient nach Pearson r und p -Wert.

Tab. 3-20 Univariate Korrelationen des Volumenstatus mit Laborparametern im Spontanurin

Laborparameter im Spontanurin	OH, l/1,73m ²	TBW, l/1,73m ²	ECW, l/1,73m ²	ICW, l/1,73m ²	ECW/ICW
Na ⁺ , log mmol/gKrea	n.s.	n.s.	0,16*	n.s.	n.s.
K ⁺ , log mmol/gKrea	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
log Na ⁺ /K ⁺ -Quot.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Kreatinin, log mg/dl	n.s.	0,15*	n.s.	0,18*	-0,13#
Gesamt-Eiweiß, log mg/gKrea	0,45***	0,12#	0,30***	n.s.	0,25***

Abkürzungen: OH, Übersäuerung; TBW, Gesamtkörperwasser; ECW, extrazelluläres Wasser; ICW, intrazelluläres Wasser.

Angaben: Korrelationskoeffizient nach Pearson.

n.s. = nicht signifikant ($p > 0,1$); # $p < 0,1$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,0001$.

Tab. 3-21 Univariate Korrelationen des Volumenstatus mit Laborparametern im Sammelurin

Laborparameter im Sammelurin	OH, l/1,73m ²	TBW, l/1,73m ²	ECW, l/1,73m ²	ICW, l/1,73m ²	ECW/ ICW
Urin-Vol., log ml/24h	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Na ⁺ , log mmol/24h	n.s.	0,37**	0,29**	0,36**	-0,21#
K ⁺ , log mmol/24h	n.s.	0,22#	0,21#	n.s.	n.s.
log Na ⁺ /K ⁺ -Quot.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Kreatinin, log mg/24h	n.s.	0,53***	0,35**	0,58***	-0,36**
Gesamt-Eiweiß, log mg/24h	0,24*	0,36**	0,31**	0,33**	n.s.

Abkürzungen: OH, Überwässerung; TBW, Gesamtkörperwasser; ECW, extrazelluläres Wasser; ICW, intrazelluläres Wasser; Vol., Volumen.

Angaben: Korrelationskoeffizient nach Pearson r.

n.s. = nicht signifikant ($p > 0,1$); # $p < 0,1$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,0001$.

Mit zunehmendem GFR-Stadium der CKD fanden sich eine zunehmende OH, ein höheres ECW und ein größerer Quotient ECW / ICW (Tab. 3-22). Die Überwässerung nach BCM unterschied sich ab Stadium G 3b signifikant von den gesunden Probanden und dem Stadium G1-2 (Abb. 3-13). Die ANCOVA mit Korrektur für BMI, Ödeme, P-Renin-Aktivität, GFR-angepasstes P-NT-pro-BNP und Proteinurie (Kovariablen gewählt nach der multivariaten Analyse, vgl. Kap. 3.4.3) zeigte allerdings keinen signifikanten Anstieg der Überwässerung mit dem GFR-Stadium (Abb. 3-13).

OH, ECW und ECW / ICW stiegen außerdem mit zunehmendem Albuminurie-Stadium an (Tab. 3-23). Die Überwässerung nach BCM der CKD-Patienten unterschied sich ab Stadium A 3 signifikant von den gesunden Probanden und von den Patienten im Stadium A1 (Abb. 3-14). Auch die ANCOVA korrigiert für BMI, Ödeme, P-Renin-Aktivität und GFR-angepasstes P-NT-pro-BNP (Kovariablen gewählt nach der multivariaten Analyse, vgl. Kap. 3.4.3) zeigte einen signifikanten Anstieg der Überwässerung mit dem Albuminurie-Stadium (Abb. 3-14). Die Vergleichsgruppe der nephrotischen Patienten wies die höchste Überwässerung auf und unterschied sich darin signifikant von CKD-Patienten aller GFR- und Albuminurie-Stadien (Abb. 3-13 und Abb. 3-14).

Tab. 3-22 Volumenstatus nach GFR-Stadium

BCM-Parameter	gesund n = 16	G 1-2 n = 62	G 3a n = 35	G 3b n = 45	G 4 n = 32	G 5 n = 13	nephrotisch n = 10	p-Wert
OH, l/1,73m ²	-0,20 ± 0,33	-0,19 ± 0,17	0,28 ± 0,22	0,57 ± 0,20	0,73 ± 0,23	1,66 ± 0,37	3,77 ± 0,42	<0,0001
Anteil mit OH > 1l/1,73m ²	1 (16%)	5 (8%)	8 (23%)	16 (36%)	13 (41%)	9 (69%)	9 (90%)	<0,0001
TBW, l/1,73m ²	32,8 ± 0,9	33,8 ± 0,5	34,0 ± 0,6	33,6 ± 0,6	33,0 ± 0,7	33,9 ± 1,0	36,1 ± 1,2	0,3709
ECW, l/1,73 ²	14,9 ± 0,4	15,4 ± 0,2	15,9 ± 0,3	16,0 ± 0,3	15,9 ± 0,3	16,7 ± 0,5	18,1 ± 0,5	<0,0001
ICW, l/1,73m ²	17,9 ± 0,6	18,4 ± 0,3	18,1 ± 0,4	17,6 ± 0,4	17,0 ± 0,4	17,2 ± 0,7	18,1 ± 0,8	0,2439
ECW / ICW	0,84 ± 0,03	0,85 ± 0,01	0,89 ± 0,02	0,92 ± 0,02	0,94 ± 0,02	0,98 ± 0,03	1,01 ± 0,03	<0,0001

Abkürzungen: GFR, glomeruläre Filtrationsrate; BCM, Body Composition Monitor; OH, Überwässerung; TBW, Gesamtkörperwasser; ECW, extrazelluläres Wasser; ICW, intrazelluläres Wasser.

Angaben: Nominale Parameter Absolutzahl (Spalten%), Chi-Quadrat-Test; stetige Parameter Mittelwert ± Standardabweichung, ANOVA.

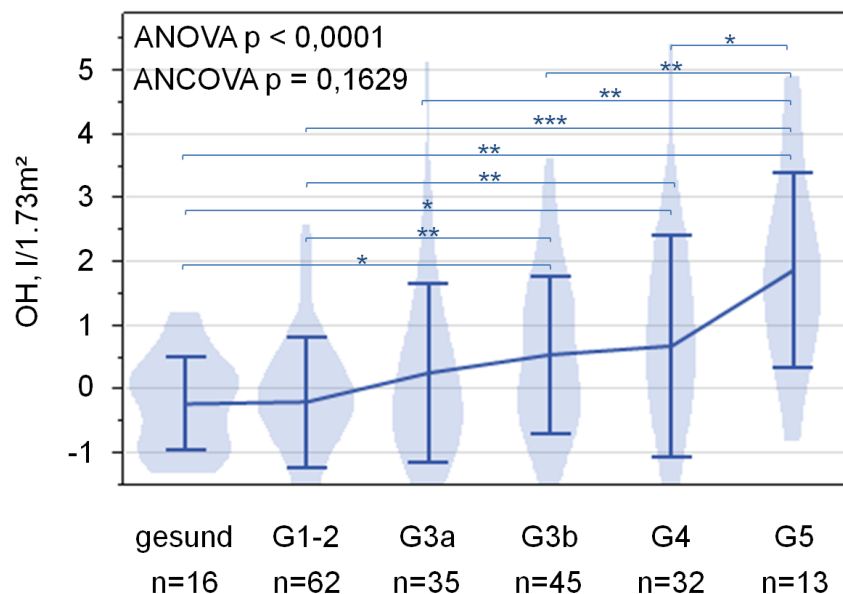


Abb. 3-13 OH nach GFR-Stadium, veröffentlicht in [81]

Abkürzungen: OH, Überwässerung.

Angaben: Konturlinie, Mittelwert und Standardabweichung, p-Wert der ANOVA und ANCOVA, Signifikanzniveau t-Test aller Paare mit *p < 0,05, **p < 0,01; ***p < 0,0001. ANCOVA korrigiert für BMI, Ödeme, P-Renin-Aktivität, GFR-angepasstes P-NT-pro-BNP und Proteinurie.

Tab. 3-23 Volumenstatus nach Albuminurie-Stadium

BCM-Parameter	gesund n = 16	A 1 n= 46	A 2 n = 69	A 3 n = 62	nephrotisch n =10	p-Wert
OH, l/1,73m ²	-0,20 ± 0,33	-0,25 ± 0,20	0,19 ± 0,16	1,08 ± 0,17	3,77 ± 0,42	< 0,0001
Anteil mit OH > 1l/1,73m ²	1 (16%)	6 (13%)	16 (23%)	28 (45%)	9 (90%)	< 0,0001
TBW, l/1,73m ²	32,8 ± 0,9	33,2 ± 0,5	33,4 ± 0,4	34,4 ± 0,5	36,1 ± 1,2	0,0738
ECW, l/1,73 ²	14,9 ± 0,4	15,3 ± 0,2	15,8 ± 0,2	16,4 ± 0,2	18,1 ± 0,5	< 0,0001
ICW, l/1,73m ²	17,9 ± 0,6	17,9 ± 0,4	17,6 ± 0,3	18,0 ± 0,3	18,1 ± 0,8	0,8606
ECW / ICW	0,84 ± 0,03	0,86 ± 0,02	0,92 ± 0,01	0,92 ± 0,01	1,01 ± 0,04	0,0002

Abkürzungen: BCM, Body Composition Monitor; OH, Überwässerung; TBW, Gesamtkörperwasser; ECW, extrazelluläres Wasser; ICW, intrazelluläres Wasser.

Angaben: Nominale Parameter Absolutzahl (Spalten%), Chi-Quadrat-Test; stetige Parameter Mittelwert ± Standardabweichung, ANOVA.

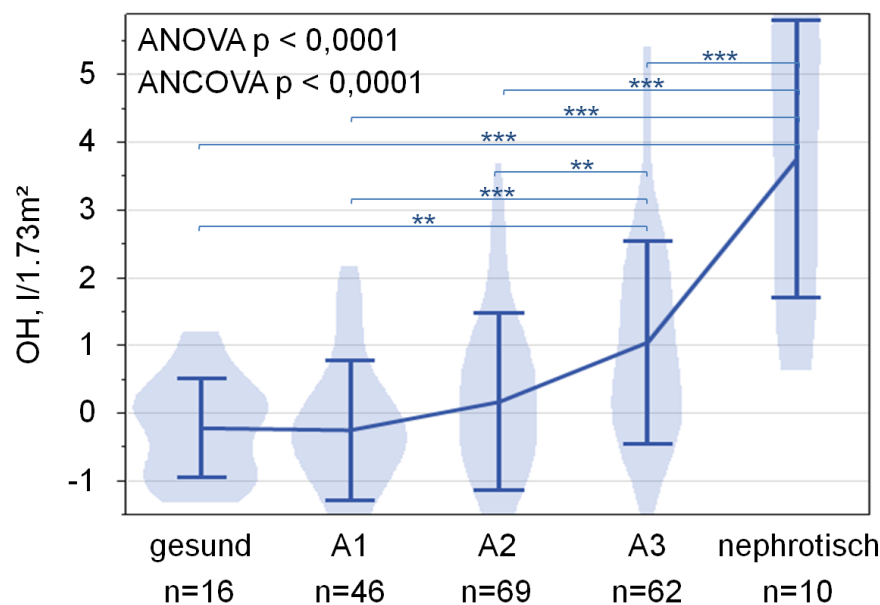


Abb. 3-14 OH nach Albuminurie-Stadium, veröffentlicht in [81]

Abkürzungen: OH, Überwässerung.

Angaben: Konturlinie, Mittelwert und Standardabweichung, p-Wert der ANOVA und ANCOVA, Signifikanzniveau t-Test aller Paare mit **p < 0,01; ***p < 0,0001. ANCOVA korrigiert für BMI, Ödeme, P-Renin-Aktivität und GFR-angepasstes P-NT-pro-BNP.

3.4.3 Multivariate Modelle für Zielgrößen des Volumenstatus

Wie in Abschnitt 2.4 beschrieben wurden multivariate Modelle für die Zielgröße Überwässerung nach BCM erstellt. Von allen Variablen, die univariat signifikant mit OH korrelieren, ging die Proteinurie im ersten Schritt des Modells „schrittweise anpassen“ in das finale Modell ein. Im finalen Modell „gewöhnlichste kleinste Quadrate“ waren die Parameter Proteinurie, P-NT-pro-BNP, Ödeme, BMI, und P-Reninaktivität signifikante unabhängige Determinanten der Überwässerung nach BCM (Tab. 3-24).

Tab. 3-24 Modell „schrittweise Anpassen“ / „kleinste Quadrate“ für OH Zielgröße OH, l/1,73m² (r² = 0,48, p < 0,0001, n = 166), veröffentlicht in [81]

Kovariable	Std. $\beta \pm$ SE	p-Wert	inkr. r ²
Y-Achsenabschnitt	0 \pm 1,55	0,0311	
Gesamt-Eiweiß im Spontanurin, log mg/gKrea	0,26 \pm 0,130	<0,0001	0,19
GFR-korrigiertes Plasma NT-pro-BNP, log pg/ml	0,28 \pm 0,14	<0,0001	0,35
Ödeme = Pat. mit Ödemen	0,33 \pm 0,09	<0,0001	0,43
BMI, log kg/m ²	-0,23 \pm 0,97	0,0001	0,47
Plasma-Renin, log ng Ang l/ml/h	-0,10 \pm 0,13	0,0883	0,48

Abkürzungen: OH, Überwässerung; GFR, glomeruläre Filtrationsrate; Pat., Patienten; BMI, body mass index; Std. β , Standardisierter / Skalierter Schätzer; SE, Standardfehler; ink. r², inkrementales / ansteigendes r².

Im finalen Modell mit der Zielgröße extrazelluläres Wasser waren BMI, Geschlecht, Ödeme und die Proteinurie signifikante unabhängige Variablen (Tab. 3-25). Das intrazelluläre Wasser wurde im finalen multivariaten Modell von den unabhängigen Variablen Geschlecht, Alter und P-NT-pro-BNP signifikant determiniert (Tab. 3-26).

Tab. 3-25 Modell „schrittweise Anpassen“ / „kleinste Quadrate“ für ECW
Zielgröße ECW, l/1,73m² (r² = 0,55, p < 0,0001, n = 169), veröffentlicht in [81]

Kovariable	Std. $\beta \pm$ SE	p-Wert	inkr. r ²
Y-Achsenabschnitt	0 \pm 1,44	0,0003	
Geschlecht = männlich	0,47 \pm 0,08	<0,0001	0,32
Ödeme = Pat. mit Ödemen	0,32 \pm 0,08	<0,0001	0,48
BMI, log kg/m ²	0,29 \pm 0,93	<0,0001	0,55
Gesamt-Eiweiß im Spontanurin, log mg/gKrea	0,13 \pm 0,13	0,0176	0,55

Abkürzungen: ECW, extrazelluläres Wasser; Pat., Patienten; BMI, body mass index; Std. β , Standardisierter / Skalierter Schätzer; SE, Standardfehler; ink. r², inkrementales / ansteigendes r².

Tab. 3-26 Modell „schrittweise anpassen“ / „kleinste Quadrate“ für ICW
Zielgröße ICW, l/1,73m² (r² = 0,45, p < 0,0001, n = 179), veröffentlicht in [81]

Kovariable	Std. $\beta \pm$ SE	p-Wert	inkr. r ²
Y-Achsenabschnitt	0 \pm 0,34	<0,0001	
Geschlecht = männlich	0,57 \pm 0,08	<0,0001	0,25
GFR-korrigiertes Plasma NT-pro-BNP, log pg/ml	-0,29 \pm 0,12	<0,0001	0,38
Alter, Jahre	-0,28 \pm 0,01	<0,0001	0,45

Abkürzungen: ICW, intrazelluläres Wasser; GFR, glomeruläre Filtrationsrate; Std. β , Standardisierter / Skalierter Schätzer; SE, Standardfehler; ink. r², inkrementales / ansteigendes r².

3.5 Korrelationen des GFR-Verlaufs

Bei n = 176 CKD-Patienten konnte wie in Abschnitt 2.3.1 beschrieben retrospektiv ein Wert für den MDRD-GFR-Verlauf in der Vorgeschichte ermittelt werden. Der GFR-Verlauf war normalverteilt in der untersuchten Kohorte und betrug im Mittel $-1,6 \pm 5,5$ ml/min/1,73m²/Jahr (Tab. 3-5). Bei der Analyse der Korrelationen des GFR-Verlaufs mit demographischen und klinischen Charakteristika zeigte sich bei Patienten mit männlichem Geschlecht, Diabetes mellitus

oder einer höheren Anzahl an verordneten Antihypertensiva ein höherer GFR-Verlust als Patienten ohne diese Merkmale (Tab. 3-27).

Tab. 3-27 Korrelationen des MDRD-GFR-Verlaufs mit demographischen und klinischen Parametern

Demographischer / klinischer Parameter	MDRD-GFR Verlauf, ml/min/1,73m ² /Jahr
Alter, Jahre	n.s.
Geschlecht männlich	-0,18**
Größe, log cm	-0,22**
Gewicht, log kg	n.s.
BMI, log kg/m ²	n.s.
Ätiologie der CKD	ANOVA und t-Tests aller Paare n.s.
RR syst., log mmHg	n.s.
Vorbekannte Hypertonie	n.s.
Diabetes mellitus	-0,18**
Ödeme	-0,11#
VCI expiratorisch, mm/m ²	n.s.
VCI Änderung, %VCI exsp.	0,11**
Anzahl Antihypertensiva	-0,20#

Abkürzungen: MDRD-GFR, glomeruläre Filtrationsrate nach der MDRD-Formel; BMI, body mass index; CKD, chronische Nierenerkrankung; RR syst., systolischer Blutdruck; VCI, Durchmesser der Vena cava inferior.

Angaben: Korrelationskoeffizient aus ANOVA / nach Pearson.

n.s. = nicht signifikant ($p > 0,1$); # $p < 0,1$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Unter den gemessenen Laborparametern im Serum und Plasma korrelierten P-Kreatinin, P-NT-pro-BNP und die Elektrolyte Natrium und Kalium negativ mit dem Verlauf der MDRD-GFR (vgl. Tab. 3-28). Je höher dagegen die MDRD-GFR zum Zeitpunkt der Studienteilnahme oder die S-Aldosteron-Konzentration, desto geringer war der Verlust an GFR (vgl. Tab. 3-28). Die höchste Korrelation mit dem GFR-Verlauf zeigte die Proteinurie mit $r = -0,30$ für die Gesamt-Eiweiß-Konzentration im Spontanurin (Tab. 3-29 und Abb. 3-15) bzw. $r = -0,37$ für die

Gesamt-Eiweißausscheidung im 24h-Sammelurin (Tab. 3-29). Die Elektrolyte im Spontan- oder Sammelurin korrelierten nicht signifikant mit dem GFR-Verlauf (Tab. 3-29).

Tab. 3-28 Korrelationen des MDRD-GFR-Verlaufs mit Laborparametern im Blut

Laborparameter im Serum / Plasma	MDRD-GFR Verlauf, ml/min/1,73m ² /Jahr
P-Kreatinin, log mg/dl	-0,17*
MDRD-GFR, log ml/min/1,73m ²	0,13#
S-Aldosteron, log pg/ml	0,13#
P-Renin, log ng Ang l/ml/h	n.s.
log Aldosteron/Renin-Quot.	n.s.
P-NT-pro-BNP, log pg/ml	-0,15#
GFR-korr. P-NT-pro-BNP, log pg/ml	-0,14#
P-Na ⁺ , log mmol/l	-0,15*
P-K ⁺ , log mmol/	-0,13#
P-Albumin, log g/dl	n.s.

Abkürzungen: MDRD-GFR, glomeruläre Filtrationsrate nach der MDRD-Formel; P, Plasma; S, Serum; GFR-korr. P-NT-pro-BNP, auf die GFR korrigiertes Plasma NT-pro-BNP.

Angaben: Korrelationskoeffizient nach Pearson r.

n.s. = nicht signifikant ($p > 0,1$); # $p < 0,1$; * $p < 0,05$.

Tab. 3-29 Korrelationen des MDRD-GFR-Verlaufs mit Laborparametern im Urin

Laborparameter im Urin	MDRD-GFR Verlauf, ml/min/1,73m ² /Jahr
Na ⁺ , log mmol/gKrea (Spontanurin)	n.s.
K ⁺ , log mmol/gKrea (Spontanurin)	n.s.
log Na ⁺ /K ⁺ -Quot. (Spontanurin)	n.s.
Kreatinin, log mg/dl (Spontanurin)	n.s.
Gesamt-Eiweiß, log mg/gKrea (Spontanurin)	-0,30***
Gesamt-Eiweiß, log mg/24h (Sammelurin)	-0,37**

Abkürzungen: MDRD-GFR, glomeruläre Filtrationsrate nach der MDRD-Formel.

Angaben: Korrelationskoeffizient nach Pearson r.

n.s. = nicht signifikant ($p > 0,1$); ** $p < 0,01$; *** $p < 0,0001$.

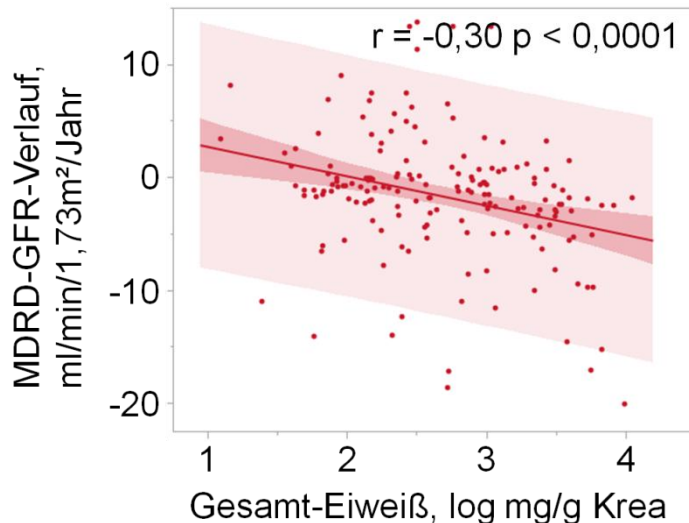


Abb. 3-15 Korrelation des Gesamt-Eiweiß im Urin mit dem MDRD-GFR-Verlauf

Abkürzungen: MDRD-GFR, glomeruläre Filtrationsrate nach der MDRD-Formel berechnet.

Angaben: Konfidenzbereich der Anpassung und der Vorhersage, Korrelationskoeffizient nach Pearson r und p-Wert.

OH, TBW, ECW und ICW korrelierten negativ mit dem Verlauf der MDRD-GFR (Tab. 3-30). Überwässerung bei CKD war also mit einem schnelleren Verlust an GFR assoziiert.

Tab. 3-30 Korrelationen des MDRD-GFR-Verlaufs mit BCM-Parametern

BCM-Parameter	MDRD-GFR-Verlauf, ml/min/1,73m ² /Jahr
OH, l/1,73m ²	-0,19*
TBW, l/1,73m ²	-0,21**
ECW, l/1,73 ²	-0,25**
ICW, l/1,73m ²	-0,13#
ECW / ICW	n.s.
LTI, log kg/m ²	n.s.
FTI, log kg/m ²	n.s.

Abkürzungen: MDRD-GFR, glomeruläre Filtrationsrate nach der MDRD-Formel berechnet; BCM, Body Composition Monitor; OH, Überwässerung nach BCM; TBW, Gesamtkörperwasser; ECW, extrazelluläres Wasser; ICW, intrazelluläres Wasser; LTI, lean tissue index; FTI, fat tissue index.

Angaben: Korrelationskoeffizient nach Pearson r.

n.s. = nicht signifikant ($p > 0,1$); # $p < 0,1$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Wie in Abschnitt 2.4 beschrieben wurde ein multivariates Modell mit der Zielgröße MDRD-GFR-Verlauf erstellt. Als einzige multivariat signifikante unabhängige Determinanten des GFR-Verlaufs wurden ein vorbekannter Diabetes mellitus und die Proteinurie ermittelt.

Tab. 3-31 Modell „schrittweise anpassen“ / „kleinste Quadrate“ für den MDRD-GFR-Verlauf

Zielgröße MDRD-GFR-Verlauf, ml/min/1,73m²/Jahr ($r^2 = 0,11$, $p < 0,0001$, $n = 168$)

Kovariable	Std. $\beta \pm SE$	p-Wert	inkr. r^2
Y-Achsenabschnitt	$0 \pm 0,33$	0,0125	
Gesamt-Eiweiß im Spontanurin, log mg/gKrea	$-0,29 \pm 0,12$	<0,0001	0,08
Diabetes mellitus	$-0,18 \pm 0,10$	0,0146	0,11

Abkürzungen: MDRD-GFR, glomeruläre Filtrationsrate nach der MDRD-Formel berechnet; Std. β , Standardisierter / Skalierter Schätzer; SE, Standardfehler; ink. r^2 , inkrementales / ansteigendes r^2 .

3.6 Charakterisierung der Proteinurie

3.6.1 Plasminurie

Die mittels ELISA gemessene Plasmin(ogen)urie stieg mit zunehmendem Albuminurie-Stadium signifikant an (Abb. 3-16). Aktives Plasmin, gemessen als Antiplasmin-empfindliche Aktivität $> 0,025$ RU, war bei keinem der gesunden Probanden, bei 44 % der CKD-Patienten und bei 100 % der nephrotischen Patienten im Urin nachzuweisen (Abb. 3-17).

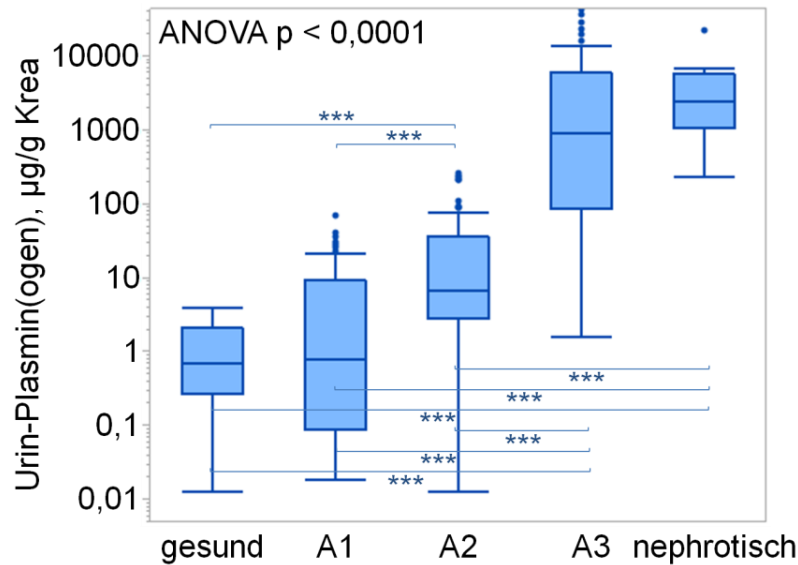


Abb. 3-16 Plasmin(ogen)urie nach Albuminurie-Stadium, veröffentlicht in [81]

Angaben: Box and whisker Plot, p-Wert der ANOVA, Signifikanzniveau t-Test aller Paare mit ***p < 0,0001.

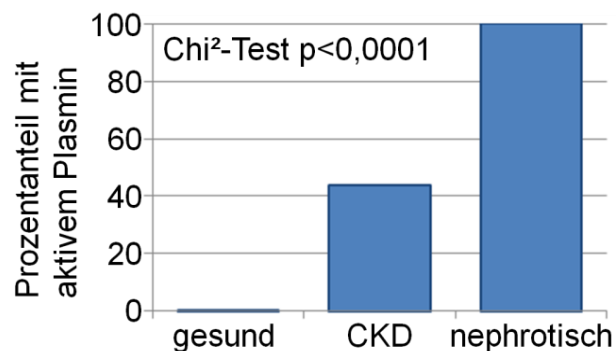


Abb. 3-17 Nachweis von aktivem Plasmin bei Gesunden, CKD- und nephrotischen Patienten, veröffentlicht in [81]

Abkürzungen: CKD, chronische Nierenerkrankung.

Die Plasmin(ogen)urie korrelierte stark mit der Gesamt-Proteinurie und der Antiplasmin-empfindlichen Aktivität (Abb. 3-18).

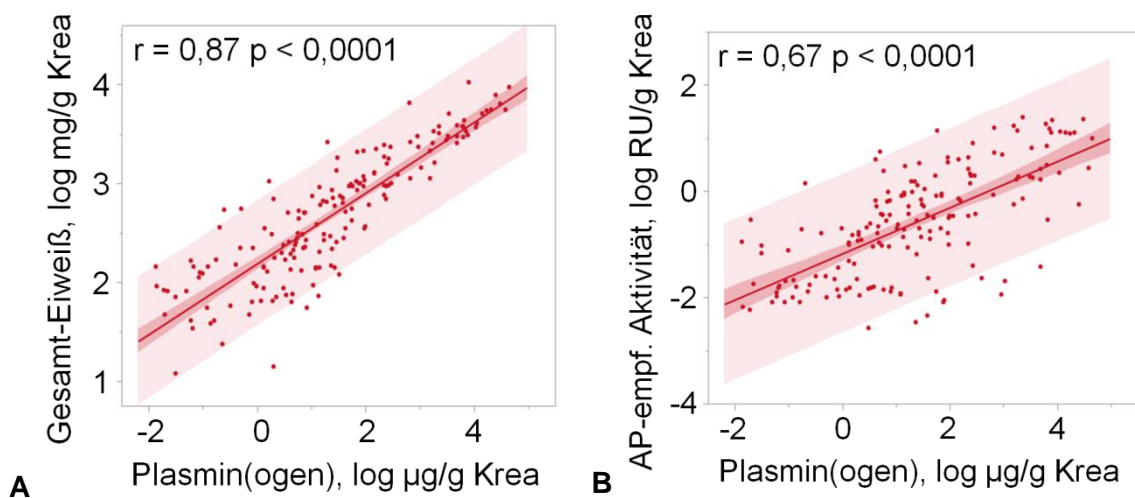


Abb. 3-18 Korrelation der Plasmin(ogen)-Konzentration mit der Gesamt-Eiweiß-Konzentration (A, veröffentlicht in [81]) und der AP-empf. Aktivität (B) im Urin

Abkürzungen: AP, Antiplasmin; empf., empfindliche.

Angaben: Konfidenzbereich der Anpassung und der Vorhersage, Korrelationskoeffizient nach Pearson r und p -Wert.

Die Korrelationen von Plasmin(ogen) bzw. der AP-empfindlichen Aktivität mit der OH und dem MDRD-GFR-Verlauf zeigen Abb. 3-19 und Abb. 3-20.

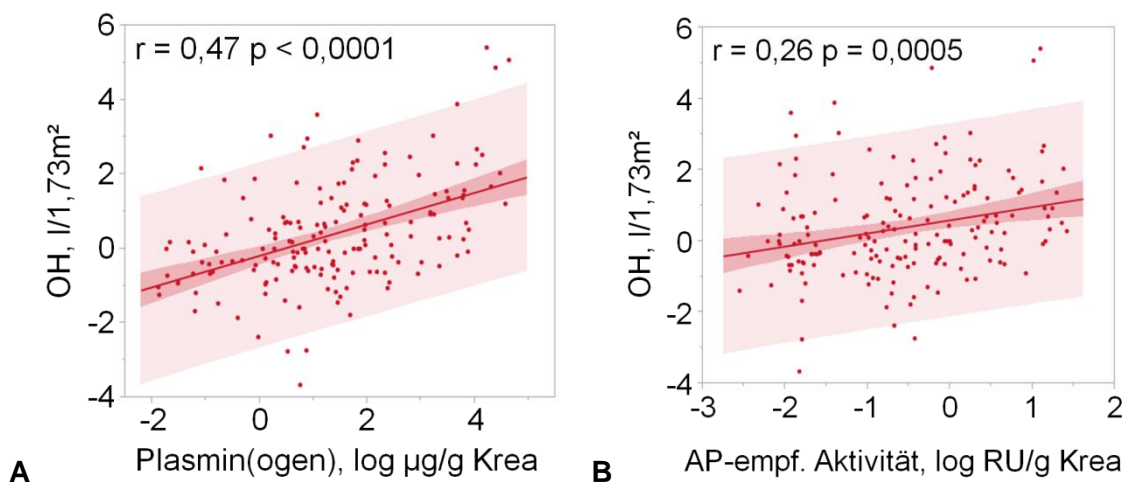


Abb. 3-19 Korrelation von Plasmin(ogen) (A, veröffentlicht in [81]) und AP-empf. Aktivität (B) mit der OH

Abkürzungen: OH, Überwässerung; AP, Antiplasmin, empf., empfindliche.

Angaben: Konfidenzbereich der Anpassung und der Vorhersage, Korrelationskoeffizient nach Pearson r und p -Wert.

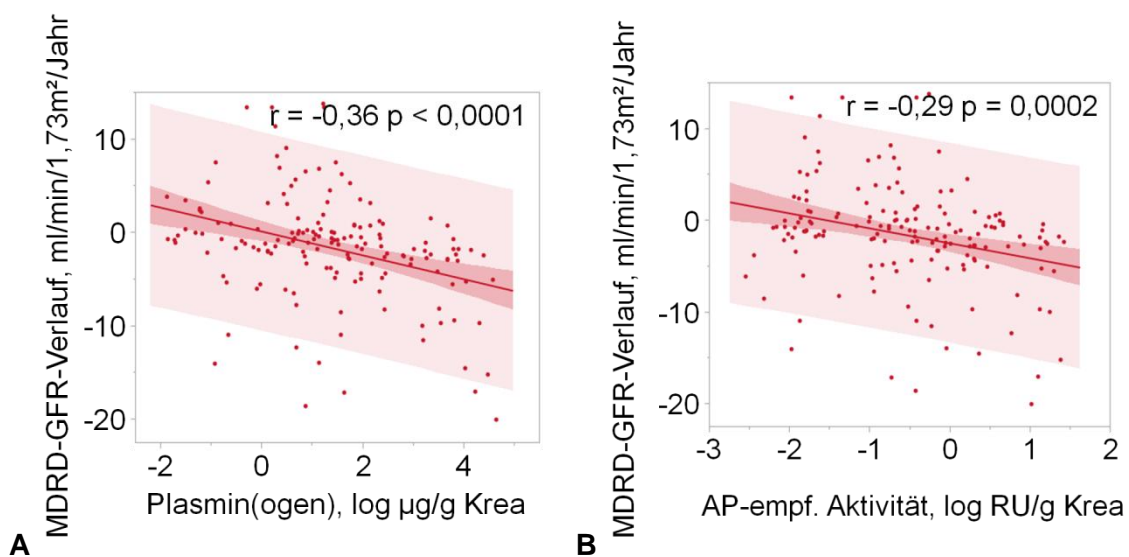


Abb. 3-20 Korrelation von Plasmin(ogen) (A, veröffentlicht in [81]) und AP-empf. Aktivität (B) mit dem MDRD-GFR-Verlauf

Abkürzungen: MDRD-GFR, glomeruläre Filtrationsrate nach der MDRD-Formel; AP, Antiplasmin; empf., empfindliche.

Angaben: Konfidenzbereich der Anpassung und der Vorhersage, Korrelationskoeffizient nach Pearson r und p -Wert.

3.6.2 Plasma-Kallikreinurie

Die mittels ELISA gemessene Plasma-Kallikreinurie stieg mit zunehmendem Albuminurie-Stadium signifikant an (Abb. 3-21).

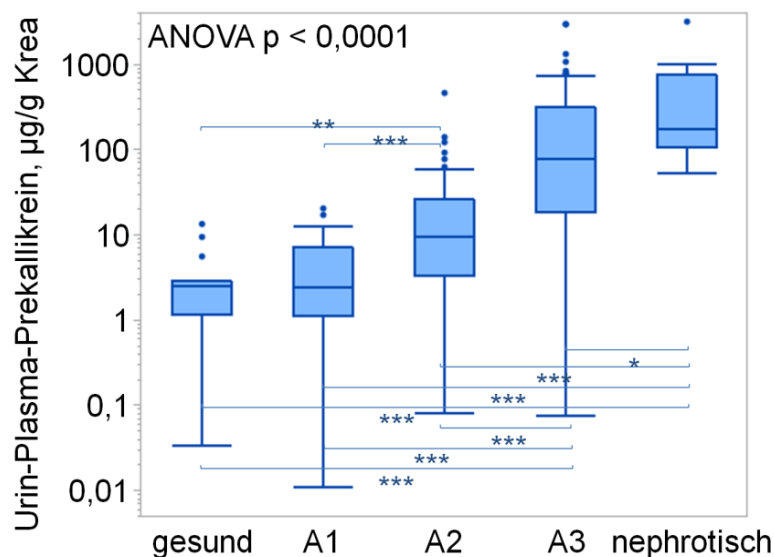


Abb. 3-21 Plasma-Kallikreinurie nach Albuminurie-Stadium

Angaben: Box and whisker Plot, p -Wert der ANOVA, Signifikanzniveau t -Test aller Paare mit $*p < 0,05$, $**p < 0,01$; $***p < 0,0001$.

Bei keinem gesunden Probanden, jedoch bei 25 % der CKD-Patienten und 60 % der nephrotischen Patienten war PKSI-empfindliche Aktivität $> 0,025$ RU im Urin nachweisbar (Abb. 3-22).

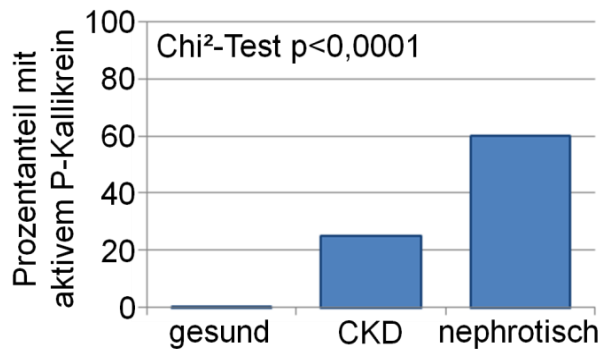


Abb. 3-22 Nachweis von aktivem Plasma-Kallikrein bei Gesunden, CKD- und nephrotischen Patienten

Abkürzungen: P, Plasma; CKD, chronische Nierenerkrankung.

Die Plasma-Kallikreinurie korrelierte stark mit der Gesamt-Proteinurie und PKSP-empfindlichen Aktivität (Abb. 3-23).

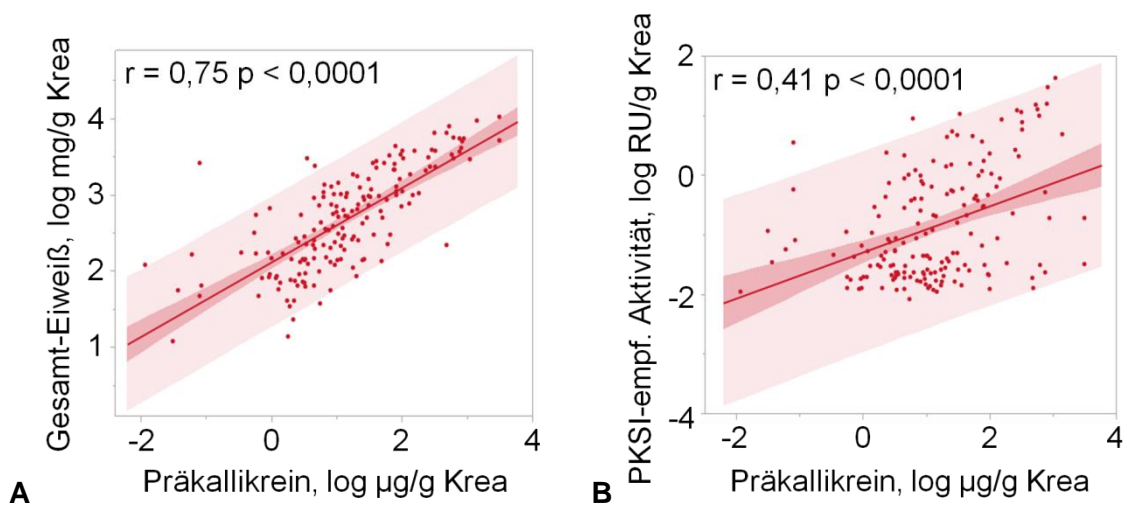


Abb. 3-23 Korrelation Präkallikrein-Konzentration mit der Gesamt-Eiweiß-Konzentration (A) und der PKSI-empf. Aktivität (B) im Urin

Abkürzungen: empf., empfindliche. Angaben: Konfidenzbereich der Anpassung und der Vorhersage, Korrelationskoeffizient nach Pearson r und p -Wert.

Plasma-Prekallikrein bzw. die PKSI-empfindliche Aktivität korrelierte mit der OH bzw. dem MDRD-GFR-Verlauf wie in Abb. 3-24 bis Abb. 3-25 dargestellt.

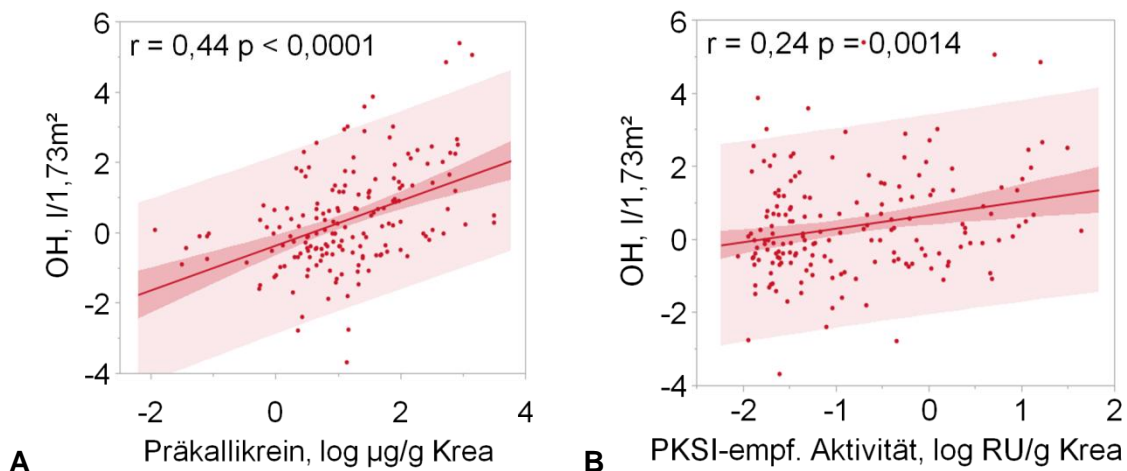


Abb. 3-24 Korrelation von Plasma-Präkallikrein (A) und der PKSI-empf. Aktivität (B) mit der OH

Abkürzungen: OH, Überwässerung; empf., empfindliche. Angaben: Konfidenzbereich der Anpassung und der Vorhersage, Korrelationskoeffizient nach Pearson r und p -Wert.

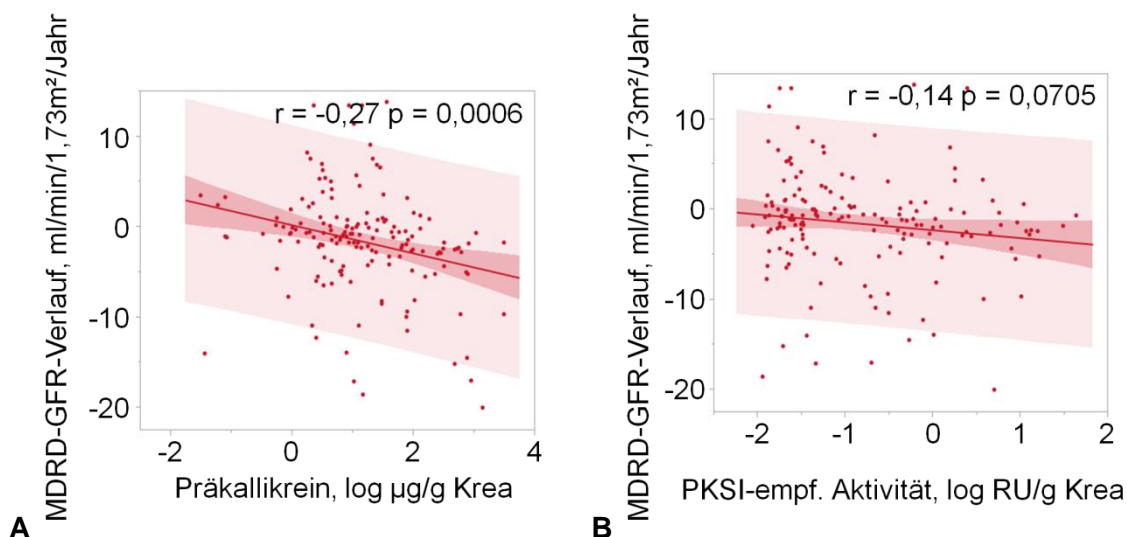


Abb. 3-25 Korrelation von Plasma-Präkallikrein (A) und der PKSI-empf. Aktivität (B) mit dem MDRD-GFR-Verlauf

Abkürzungen: MDRD-GFR, glomeruläre Filtrationsrate nach der MDRD-Formel; empf., empfindliche. Angaben: Konfidenzbereich der Anpassung und der Vorhersage, Korrelationskoeffizient nach Pearson r und p -Wert.

3.6.3 Urokinase-Typ Plasminogen Aktivator im Urin

Die bei $n = 44$ CKD-Patienten mittel ELISA gemessene Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator Konzentration korrelierte mit der Antiplasmin-empfindlichen Aktivität (Abb. 3-26).

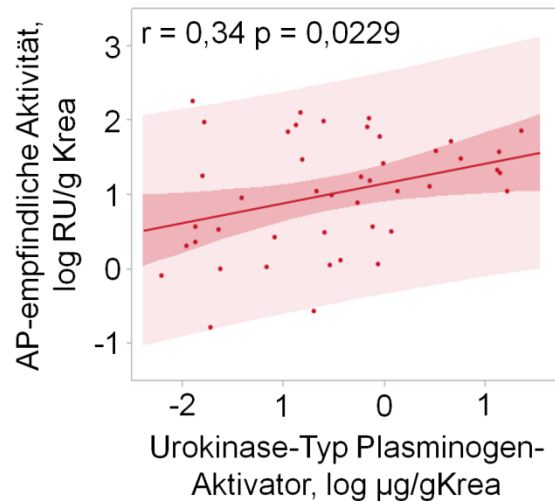


Abb. 3-26 Korrelation von Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator mit AP-empfindlicher Aktivität im Urin

Abkürzungen: AP, Antiplasmin.

Angaben: Konfidenzbereich der Anpassung und der Vorhersage, Korrelationskoeffizient nach Pearson r und p -Wert.

3.6.4 Korrelationen der Urinproteine untereinander

Tab. 3-32 zeigt die Korrelationen der Urinproteine bei CKD-Patienten untereinander. Plasmin(ogen) und Plasma-Präkallikrein im Spontanurin korrelierten stark mit der glomerulären Proteinurie (Albumin und IgG, $r = 0,64$ bis $0,84$) und in geringerem Maße mit $\alpha 1$ -Mikroglobulin als Marker der tubulären Proteinurie ($r = 0,56$ bis $0,61$).

Tab. 3-32 Korrelationen der Urinproteine untereinander

Urin-Protein	Gesamt-Eiweiß	Albumin	IgG	$\alpha 1$ -MG	Plamin(ogen)
P-Präkallikrein	0,75	0,71	0,64	0,56	0,80
Plasmin(ogen)	0,87	0,84	0,74	0,61	
$\alpha 1$ -MG	0,59	0,50	0,60		
IgG	0,74	0,77			
Albumin	0,92				

Abkürzungen: IgG, Immunglobulin G; $\alpha 1$ -MG, $\alpha 1$ -Mikroglobulin; P, Plasma.

Angaben: Korrelationskoeffizient nach Pearson r . Einheiten: log mg/gKrea für Gesamt-Eiweiß, Albumin, IgG, $\alpha 1$ -MG; log µg/gKrea für Plasmin(ogen) und P-Präkallikrein

3.6.5 Multivariate Modelle der Überwässerung mit verschiedenen Urinproteinen

In den multivariaten Modellen der Zielgrößen OH (Tab. 3-33) und GFR-Verlauf konnten die mittels ELISA gemessenen Konzentrationen von Plasmin(ogen) und Präkallikrein das Gesamt-Eiweiß im Urin als signifikante Einflussvariable des Modells ersetzen. Wurden verschiedene Urinproteine in ein gemeinsames Modell gesetzt, so konnte sich keines der Urinproteine als signifikant durchsetzen.

Tab. 3-33 Modelle „kleinste Quadrate“ für OH mit Gesamt-Proteinurie, Plasminogenurie oder Plasma-Kallikreinurie als unabhängige Variablen, teilweise veröffentlicht in [81]

Kovariable	Modell 1 $r^2 = 0,48$ $p < 0,0001$	Modell 2 $r^2 = 0,48$ $p < 0,0001$	Modell 3 $r^2 = 0,46$ $p < 0,0001$	Modell 4 $r^2 = 0,48$ $p < 0,0001$
	Std. $\beta \pm$ SE (p-Wert)	Std. $\beta \pm$ SE (p-Wert)	Std. $\beta \pm$ SE (p-Wert)	Std. $\beta \pm$ SE (p-Wert)
Y-Achsenabschnitt	$0 \pm 1,55$ (0,0311)	$0 \pm 1,51$ (0,0018)	$0 \pm 1,54$ (0,0311)	$0 \pm 1,63$ (0,0154)
Gesamt-Eiweiß im Spontanurin, log mg/g Krea	$0,26 \pm 0,13$ ($<0,0001$)	-	-	$0,17 \pm 0,26$ (0,1533)
Plasmin(ogen) im Spontanurin, log μ g/g Krea	-	$0,25 \pm 0,06$ (0,0001)	-	$0,11 \pm 0,11$ (0,3863)
Präkallikrein im Spontanurin, log μ g/g Krea	-	-	$0,19 \pm 0,09$ (0,0033)	$-0,02 \pm 0,14$ (0,8703)
GFR-korr. Plasma-NT-pro-BNP, log pg/ml	$0,28 \pm 0,14$ ($<0,0001$)	$0,28 \pm 0,14$ ($<0,0001$)	$0,29 \pm 0,14$ ($<0,0001$)	$0,28 \pm 0,14$ ($<0,0001$)
Ödeme = Pat. mit Ödemen	$0,33 \pm 0,09$ ($<0,0001$)	$0,33 \pm 0,09$ ($<0,0001$)	$0,34 \pm 0,09$ ($<0,0001$)	$0,32 \pm 0,09$ ($<0,0001$)
BMI, log kg/m ²	$-0,23 \pm 0,97$ (0,0001)	$-0,23 \pm 0,98$ ($<0,0001$)	$-0,23 \pm 1,00$ (0,0003)	$-0,23 \pm 1,00$ (0,0001)
Plasma-Renin, log ng Ang I/ml/h	$-0,10 \pm 0,13$ (0,0883)	$-0,08 \pm 0,13$ (0,1968)	$-0,06 \pm 0,13$ (0,2839)	$-0,08 \pm 0,13$ (0,1584)

Abkürzungen: OH, Überwässerung; Std. β , Standardisierter / Skalierter Schätzer; SE, Standardfehler; GFR-korr. Plasma-NT-pro-BNP, auf die glomeruläre Filtrationsrate korrigiertes Plasma-NT-pro-BNP.

Um den Einfluss der verschiedenen Urinproteine auf die Zielgröße OH statistisch weiter zu untersuchen, wurde eine Ridge Regression durchgeführt (Tab. 3-34 und Abb. 3-27). Es zeigte sich auch in diesem generalisierten Regressionsmodell die hohe Kolinearität der Urin-Proteine mit der Überwässerung an nahezu parallel verlaufenden Kurven im Lösungspfad (Abb. 3-27).

Tab. 3-34 Ridge Regression für OH, I/1,73m² (r² = 0,44; p < 0,0001)

Kovariable	$\beta \pm SE$	p-Wert
Y-Achsenabschnitt	1,89 \pm 2,65	0,4767
Gesamt-Eiweiß im Spontanurin, log mg/g Krea	0,22 \pm 0,32	0,4943
Plasmin(ogen) im Spontanurin, log μ g/g Krea	0,11 \pm 0,14	0,4431
Präkallikrein im Spontanurin, log μ g/g Krea	0,13 \pm 0,16	0,4020
GFR-korrigiertes Plasma NT-pro-BNP, log pg/ml	0,49 \pm 0,21	0,0192
Ödeme = Patienten mit Ödemen	0,63 \pm 0,30	0,0354
BMI, log kg/m ²	-1,96 \pm 1,79	0,2733
Plasma Renin Aktivität, log ng Ang I/ml/h	-0,14 \pm 0,16	0,3877
Skala	1,10 \pm 0,15	<0,0001

Abkürzungen: BMI, body mass index; β , Schätzer; SE, Standardfehler.

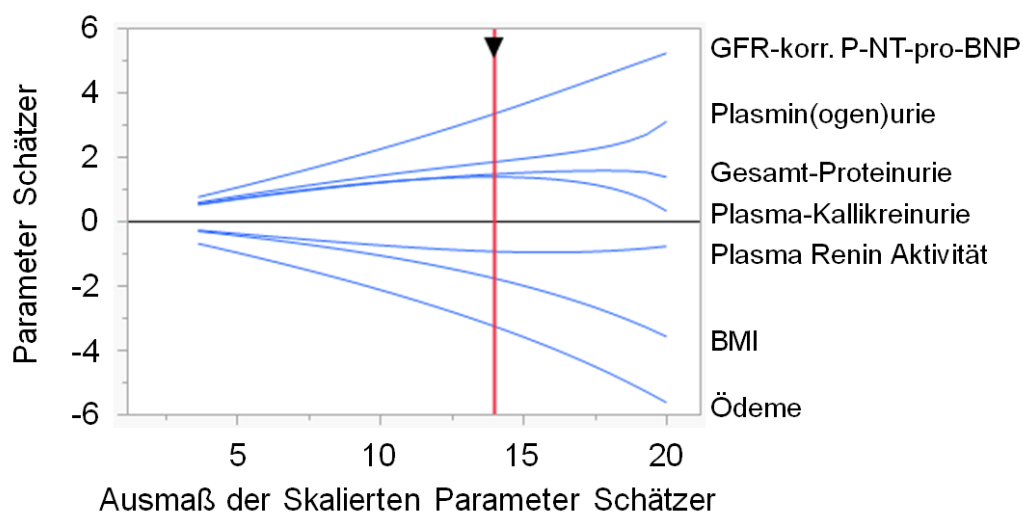


Abb. 3-27 Lösungspfad zur Ridge Regression für OH, I/1,73m²

Abkürzungen: GFR-korr. P-NT-Pro-BNP, auf die glomeruläre Filtrationsrate korrigiertes Plasma NT-pro-BNP; BMI, body mass index.

3.7 Korrelationen des arteriellen Blutdrucks

CKD-Patienten mit vorbekannter arterieller Hypertonie hatten ein signifikant höheres ECW als Patienten ohne vorbekannte Hypertonie (vgl. Tab. 3-35).

Tab. 3-35 Volumenhaushalt bei Patienten mit und ohne bekannte arterielle Hypertonie im Vergleich

BCM-Parameter	Patienten mit bekannter Hypertonie n = 152	Patienten ohne bekannte Hypertonie n = 35	p-Wert im t-Test
OH, l/1,73m ²	0,44 ± 1,37	0,07 ± 1,45	0,1787
TBW, l/1,73m ²	34,0 ± 3,6	32,5 ± 4,2	0,0693
ECW, l/1,73 ²	16,1 ± 1,7	14,7 ± 1,6	<0,0001
ICW, l/1,73m ²	17,9 ± 2,5	17,7 ± 3,2	0,8790
ECW / ICW	0,91 ± 0,11	0,85 ± 0,12	0,0040

Abkürzungen: OH, Überwässerung; TBW, Gesamtkörperwasser; ECW, extrazelluläres Wasser; ICW, intrazelluläres Wasser.

Angaben: Mittelwert ± Standardabweichung.

Der systolische Blutdruck korrelierte positiv mit OH (Abb. 3-28), TBW und ECW und dem Verhältnis ECW / ICW (Tab. 3-36). Der diastolische Blutdruck korrelierte dagegen negativ mit OH und dem Verhältnis ECW / ICW (Tab. 3-36).

Tab. 3-36 Korrelationen des arteriellen Blutdrucks mit BCM-Parametern

BCM-Parameter	RR syst., log mmHg	RR diast., log mmHg	MAP, log mmHg
OH, l/1,73m ²	0,23**	-0,15*	n.s.
TBW, l/1,73m ²	0,18*	0,14#	0,19*
ECW, l/1,73 ²	0,32***	n.s.	0,19*
ICW, l/1,73m ²	n.s.	0,20**	0,15*
ECW / ICW	0,22**	-0,20**	n.s.

Abkürzungen: RR syst., systolischer Blutdruck; RR diast., diastolischer Blutdruck; MAP arterieller Mitteldruck; OH, Überwässerung; TBW, Gesamtkörperwasser; ECW, extrazelluläres Wasser; ICW, intrazelluläres Wasser.

Angaben: Korrelationskoeffizient nach Pearson r.

n.s. = nicht signifikant (p>0,1); # p < 0,1; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,0001.

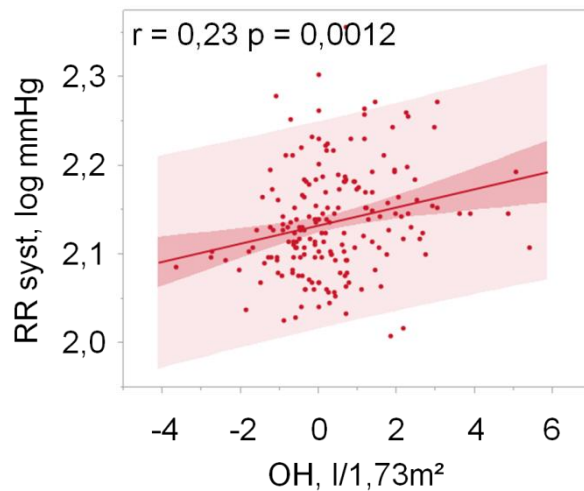


Abb. 3-28 Korrelation der OH mit dem systolischen Blutdruck

Abkürzungen: RR syst., systolischer Blutdruck; OH, Überwässerung.

Angaben: Konfidenzbereich der Anpassung und der Vorhersage, Korrelationskoeffizient nach Pearson und p-Wert.

Der systolische Blutdruck korrelierte außerdem positiv mit Alter, männlichem Geschlecht, Ödemen, Anzahl verordneter Antihypertensiva, P-Kreatinin-Konzentration, P-NT-pro-BNP, Natrium im Spontanurin und Proteinurie und negativ mit der P-Renin-Aktivität. Bei den Korrelationen des diastolischen Blutdrucks fielen eine negative Korrelation mit dem Alter, dem P-Kreatinin, der P-Renin-Aktivität und dem P-NT-pro-BNP und eine positive Korrelation mit dem BMI auf (vgl. Tab. 3-37 bis Tab. 3-39).

Tab. 3-37 Korrelationen des arteriellen Blutdrucks mit demographischen und klinischen Parametern

Demographischer / klinischer Parameter	RR syst., log mmHg	RR diast., log mmHg	MAP, log mmHg
Alter, Jahre	0,28***	-0,34***	n.s.
Geschlecht männlich	0,23**	n.s.	-0,11#
Größe, log cm	n.s.	n.s.	n.s.
Gewicht, log kg	0,11#	0,17*	0,17*
BMI, log kg/m ²	n.s.	0,13*	0,14*
Vorbekannte Hypertonie	0,43***	n.s.	0,29***
Diabetes mellitus	n.s.	-0,17*	n.s.
Ödemen	0,24**	0,11#	n.s.
VCI exp., log mm/m ²	n.s.	n.s.	n.s.
VCI Änd., log %VCI exp	n.s.	n.s.	n.s.
Schleifendiuretika	0,21**	n.s.	n.s.
K-sparende Diuretika	n.s.	n.s.	n.s.
β-Blocker	0,24**	n.s.	0,18**
RAAS-Inhibitoren	n.s.	n.s.	n.s.
Ca-Antagonisten	0,26**	n.s.	0,20**
Anzahl Antihypertensiva	0,30**	n.s.	n.s.

Abkürzungen: RR syst., systolischer Blutdruck; RR diast., diastolischer Blutdruck; MAP arterieller Mitteldruck; BMI, body mass index; VCI, Durchmesser der Vena cava inferior; exp., expiratorisch; Änd., Änderung; RAAS, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.

Angaben: Korrelationskoeffizient aus ANOVA / nach Pearson.

n.s. = nicht signifikant ($p > 0,1$); # $p < 0,1$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,0001$.

Tab. 3-38 Korrelationen des arteriellen Blutdrucks mit Laborparametern im Blut

Laborparameter im Serum / Plasma	RR syst., log mmHg	RR diast., log mmHg	MAP, log mmHg
P-Kreatinin, log mg/dl	0,20**	-0,15*	n.s.
MDRD-GFR, log ml/min/1,73m ²	-0,18*	0,19*	n.s.
S-Aldosteron, log pg/ml	n.s.	n.s.	n.s.
P-Renin, log ng Ang I/ml/h	-0,30***	-0,24**	-0,32***
log Aldosteron/Renin-Quot.	0,22**	0,27**	0,29**
P-NT-pro-BNP, log pg/ml	0,19*	-0,30***	n.s.
GFR-korr. P-NT-pro-BNP, log pg/ml	0,16*	-0,23**	n.s.
P-Na ⁺ , log mmol/l	n.s.	n.s.	n.s.
P-K ⁺ , log mmol/	0,24**	n.s.	n.s.
P-Albumin, log g/dl	n.s.	n.s.	n.s.

Abkürzungen: RR syst., systolischer Blutdruck; RR diast., diastolischer Blutdruck; MAP arterieller Mitteldruck; MDRD-GFR, glomeruläre Filtrationsrate nach der MDRD-Formel; S, Serum; P, Plasma; GFR-korr. P-NT-pro-BNP, auf die GFR korrigiertes Plasma NT-pro-BNP.

Angaben: Pearson Korrelationskoeffizient r.

n.s. = nicht signifikant ($p > 0,1$); # $p < 0,1$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,0001$.

Tab. 3-39 Korrelationen des arteriellen Blutdrucks mit Laborparametern im Urin

Laborparameter im Urin	RR syst., log mmHg	RR diast., log mmHg	MAP, log mmHg
Na ⁺ , log mmol/g Krea (Spontanurin)	0,31***	0,13#	0,25**
K ⁺ , log mmol/g Krea (Spontanurin)	0,15*	n.s.	0,16*
log Na ⁺ /K ⁺ -Quot. (Spontanurin)	0,25**	n.s.	0,17*
Kreatinin, log mg/dl (Spontanurin)	n.s.	n.s.	n.s.
Gesamt-Eiweiß, log mg/gKrea (Spontanurin)	0,28**	n.s.	0,23**
Gesamt-Eiweiß, log mg/24h (Sammelurin)	0,21#	n.s.	0,22*

Abkürzungen: RR syst., systolischer Blutdruck; RR diast., diastolischer Blutdruck; MAP arterieller Mitteldruck.

Angaben: Pearson Korrelationskoeffizient r.

n.s. = nicht signifikant ($p > 0,1$); # $p < 0,1$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,0001$.

4 Diskussion

4.1 Volumenstatus bei CKD-Patienten

Die vorgestellten Ergebnisse der BCM-Messung bestätigen, dass Verschiebungen im Volumenhaushalt bei CKD-Patienten ein häufiges Problem darstellen. Eine Überwässerung definiert als OH nach BCM $> 1 \text{ l}/1,73\text{m}^2$ kam bei 27 % aller untersuchten CKD-Patienten vor. Der Anteil an Patienten mit Überwässerung wie auch das Extrazellulärwasser und das Verhältnis ECW/ICW stiegen mit zunehmendem GFR- und Albuminurie-Stadium an. Patienten mit männlichem Geschlecht, Ödemen, Einnahme von Schleifendiuretika oder Calcium-Antagonisten hatten eine höhere Überwässerung im Vergleich zu Patienten ohne diese Merkmale. Die OH korrelierte positiv mit dem Alter, dem systolischen Blutdruck, dem expiratorischen VCI-Durchmesser, dem P-Kreatinin, dem P-NT-pro-BNP und der Proteinurie. Dagegen korrelierten der BMI, die MDRD-GFR, das S-Aldosteron, die P-Renin-Aktivität und das P-Albumin negativ mit der OH.

Der Vergleich mit anderen Studien zur Messung des Volumenstatus bei CKD-Patienten mittels Bioimpedanzspektroskopie zeigt einige Übereinstimmungen. HUNG ET AL. untersuchten $n = 228$ nicht-dialysepflichtige CKD-Patienten der Stadien G3–5 und stellten bei 52 % ihrer Kohorte eine Überwässerung definiert als $> 7 \text{ \%ECW}$ (entsprechend $> 1,1 \text{ l}$) fest [82]. In der Studie von YILMAZ ET AL. wurden $n = 130$ nicht-dialysepflichtige CKD-Patienten der Stadien G3–5 untersucht und eine OH definiert als $> 15 \text{ \%ECW}$ fand sich bei 39 % der Patienten im Stadium G3–4 und bei 60 % im Stadium G5 [83]. CARAVACA ET AL. fanden dagegen nur bei 11 % ihrer Kohorte aus $n = 175$ nicht-dialysepflichtigen CKD-Patienten mit $\text{GFR} < 40 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$ eine Überwässerung definiert als $> 5 \text{ \%TBW}$ [84].

Die OH korrelierte in der Kohorte von HUNG ET AL. ebenfalls positiv mit NT-pro-BNP, systolischem Blutdruck und Proteinurie und negativ mit errechneter GFR und S-Albumin [82]. YILMAZ ET AL. berichteten übereinstimmend von positiver Korrelation der OH mit systolischem Blutdruck, expiratorisch gemessenem und

auf die KOF normiertem VCI-Durchmesser, NT-pro-BNP, Kreatinin und Proteinurie und negativer Korrelation mit S-Albumin und GFR [83]. Patienten mit Ödemen, schlecht kontrollierter arterieller Hypertonie oder männlichem Geschlecht waren auch in der Studie von CARAVACA ET AL. signifikant mehr überwässert als Patienten ohne diese Merkmale; BMI und S-Albumin zeigten auch in dieser Studie eine negative Korrelation mit der OH [84].

CARAVACA ET AL. berichteten außerdem eine nicht mit unseren Ergebnissen übereinstimmende Assoziation von niedrigerem Na^+/K^+ -Quotient im Urin mit höherer OH [84], was zu einer vermehrten Rückresorption von Natrium über den ENaC im Austausch gegen Kalium passt. Sie schlugen deshalb gemäß der Underfill-Hypothese vor, dass ein Hyperaldosteronismus eine Rolle bei der Entwicklung der Volumenüberladung bei CKD-Patienten spielen könnte [84]. Die Aldosteron-Konzentration im Serum korrelierte jedoch ebenso wie die P-Renin-Aktivität negativ mit der Überwässerung. Dies spricht dafür, dass das RAAS in der untersuchten Kohorte supprimiert ist und es nicht durch eine neurohumorale Aktivierung mit erhöhter Ausschüttung von Aldosteron zur Überwässerung kommt. Die Underfill-Hypothese besagt, dass es durch eine Hypalbuminämie mit vermindertem onkotischem Druck zur Ödementstehung kommt [76]. Die P-Albumin-Konzentration korrelierte negativ mit OH, diese Korrelation war jedoch mit $r = -0,19$ gering und kann auch durch einen Verdünnungseffekt erklärt werden. So war OH in anderen Studien auch mit einem erniedrigten Hämoglobinspiegel im Blut assoziiert [84,82], was die Autoren ebenfalls einem Verdünnungseffekt durch die Überwässerung zuschrieben. Patienten mit und ohne Ödeme unterschieden sich nicht signifikant in ihrer P-Albumin-Konzentration. Der expiratorische Durchmesser der VCI korrelierte positiv mit der Überwässerung. Dies spricht gegen einen intravasalen Flüssigkeitsmangel durch verminderten onkotischen Druck gemäß der Underfill-Theorie. Die hier berichteten Ergebnisse stützen die Overflow-Theorie der primären Salzretention zur Entstehung der Ödeme und der Überwässerung, denn hier sind als Konsequenz Renin und Aldosteron supprimiert und BNP erhöht [81].

Patienten mit Ödemen hatten ein höheres P-Natrium und höheres U-Kalium, diese Konstellation würde zu einer primären Salzretention über den ENaC passen. Allerdings hatten Patienten mit Ödemen auch ein höheres U-Natrium und einen erhöhten Na^+/K^+ -Quotienten im Urin. OH korrelierte nicht mit den Elektrolyten im Urin und Patienten mit und ohne Überwässerung nach BCM unterschieden sich nicht signifikant in den Elektrolytkonzentrationen im Urin. Die Elektrolytkonstellationen in Plasma und Urin sind damit nicht konsistent interpretierbar und eher durch unterschiedliche Salzaufnahme mit der Ernährung erklärbar. Untersuchungen zur Natrium-Homöostase haben gezeigt, dass auch bei kontrolliert konstanter oraler Natriumaufnahme die Natrium-Ausscheidung im Urin inkonstant und täglich schwankend ist, dass sie längeren infradianen Rhythmen unterliegt und nicht direkt parallel von Änderungen im Körperwasserhaushalt begleitet wird [85,86].

Patienten mit Schleifendiuretika hatten eine um $+0,7 \text{ l}/1,73\text{m}^2$ höhere Überwässerung als Patienten ohne diese Medikation. Auch in der Studie von HUNG ET AL. war der Gebrauch von Diuretika mit einer höheren Überwässerung assoziiert [82]. Dies beruht wahrscheinlich darauf, dass Patienten mit höherer Überwässerung zum Teil auch klinisch auffallen und ihnen Diuretika verschrieben werden. Die Überwässerung bei unbehandelten CKD-Patienten wäre also eher noch höher zu erwarten als im untersuchten Kollektiv. Die Assoziation von Ca-Antagonisten mit erhöhter OH ist am ehesten durch eine Volumenretention als bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkung der Ca-Antagonisten zu erklären [74].

4.2 BCM-Messung im Vergleich zur klinischen Einschätzung des Volumenstatus

Als Goldstandard zur Messung von Körperwasservolumina gelten Dilutionsmethoden (vgl. Kap 1.1). Eine Untersuchung des Körperwasserhaushalts anhand dieser Methoden ist aber aufwändig und invasiv und damit routinemäßig nicht verwendbar. Deshalb wird versucht, den Volumenstatus eines Patienten mit klinischen Methoden einzuschätzen.

Der BCM wurde an Dilutionsmessungen geeicht [59] und auch die Formeln zur Berechnung des TBW nach WATSON ET AL. und des ECW nach BIRD ET AL. wurden anhand eines Vergleichs mit Ergebnissen von Dilutionsmessungen bei einer gesunden Probandengruppe entwickelt [66,67]. Die Korrelationsfaktoren der berechneten Werte für TBW und ECW mit den entsprechenden BCM-Werten waren zwar hoch, aber es bestand eine deutliche Differenz. Die Formel nach WATSON ET AL. schätzte TBW im Median um 2,1 l höher ein als der BCM. Die Formel nach BIRD ET AL. schätzte das ECW im Median um 2,4 l niedriger ein als der BCM. Diese Differenzen korrelierten jeweils mit der Überwässerung, die bei den Formeln nach WATSON ET AL. bzw. BIRD ET AL. nicht berücksichtigt wird. Bei chronisch niereninsuffizienten Patienten sind Verschiebungen im Volumenhaushalt zu erwarten und es sollen nicht nur TBW und ECW ermittelt werden, sondern es soll zusätzlich auch die Überwässerung eingeschätzt werden. Hier ist eine einfache Berechnung also nicht ausreichend und BCM liefert exaktere Werte.

In der klinischen Untersuchung wurden bei 35 % der CKD-Patienten Ödeme festgestellt. Der Ödemstatus korrelierte positiv mit dem Überwässerungsstadium, jedoch fanden sich auch Diskrepanzen zwischen der OH nach BCM und dem klinischen Befund der Ödeme. Bei 13 % der Patienten ohne Ödeme, entsprechend 9 % aller untersuchten CKD-Patienten, fand sich in der BCM-Messung eine Überwässerung $> 1 \text{ l/1,73m}^2$. Auch HUNG ET AL. fanden bei 20 % ihrer untersuchten CKD-Patienten der Stadien G3-5 eine Überwässerung nach BCM in Abwesenheit von Ödemen [82]. Eine sehr starke Überwässerung ist bei diesen Patienten jedoch nicht zu befürchten, denn eine hohe Überwässerung von $> 3 \text{ l/1,73m}^2$ wurde zu 100 % auch klinisch anhand von Ödemen erkannt. Im Bereich einer Überwässerung nach BCM von 1 bis 2 l/1,73m^2 bzw. 2 bis 3 l/1,73m^2 wurden allerdings nur bei 64 % bzw. 63 % klinisch Ödeme festgestellt, die übrigen Patienten in diesem Stadium der Überwässerung wurden in der einfachen klinischen Untersuchung nicht erkannt. Zur Diagnostik im Bereich einer solchen okkulten Überwässerung zeigen sich dementsprechend Vorteile des BCM gegenüber der reinen klinischen Untersuchung auf Ödeme.

Ödeme der unteren Extremität können auch durch lokale Faktoren wie Störungen des Lymphabflusses und des venösen Abflusses entstehen [74], ohne dass insgesamt ein Wasser- und Natriumüberschuss im Körper besteht. Die Einschätzung der Ödeme ist außerdem untersucherabhängig. Bei 17 % aller untersuchten CKD-Patienten, entsprechend 47 % der Patienten mit Ödemen, wurde wegen beobachteter prätibialer Ödeme eine Überwässerung angenommen, die durch die BCM-Messung nicht bestätigt wurde, d. h. fast die Hälfte aller aufgrund von Ödemen als überwässert eingestuft Patienten war laut BCM nicht überwässert. Auch unter den Patienten mit sehr deutlich bis stark ausgeprägten Ödemen ($n = 28$) fanden sich $n = 14$ (50 %) ohne Überwässerung nach BCM ($OH \leq 1$ l/1,73m²).

Ödeme sind häufig Ausdruck einer Überwässerung und die Beobachtung der Ödeme kann klinisch genutzt werden, denn sie eignet sich in Kombination mit einer täglichen Gewichtskontrolle zur Verlaufsbeurteilung, wenn der Patient dem Untersuchenden bekannt ist, wie bspw. im stationären Umfeld. Hier sind auch Nebendiagnosen des Patienten bekannt und mögliche andere Ursachen der Ödeme können berücksichtigt werden. Bei der Untersuchung des Ödemstatus handelt es sich um eine semiquantitative Einschätzung. Der BCM ermöglicht dagegen die genaue Quantifizierung einer Überwässerung.

In der Sonographie zeigte sich mit zunehmender Überwässerung nach BCM eine Zunahme des expiratorischen VCI-Durchmessers. Der Korrelationsfaktor war mit $r = 0,19$ jedoch gering. Patienten mit und ohne Überwässerung definiert als $OH > 1$ l/1,73m² unterschieden sich mit einer Differenz von 1 mm/1,73m² nicht signifikant im expiratorischen VCI-Durchmesser. Die ROC-Analyse ergab eine geringe Sensitivität von 53 % für die Bestimmung der Überwässerung durch Messung des expiratorischen VCI-Durchmessers. Je höher das Gesamtkörperwasser, desto geringer war die Atemmodulierbarkeit des VCI-Durchmessers, jedoch war auch hier der Korrelationsfaktor gering. Aus den Ergebnissen der VCI-Sonographie lässt sich also eine Tendenz abschätzen, aber keine allgemeingültige Vorhersage für die genaue Überwässerung, wie sie mit dem BCM gemessen wird, treffen.

Die sonographische Messung des VCI-Durchmessers ist zur Einschätzung des intravasalen Volumens geeignet und wird durch intravasale Flüssigkeitszufuhr [87] und durch die Rechtsherzfunktion [88] beeinflusst. Sie ist außerdem untersucher- und patientenabhängig [89]. Die BCM-Messung liefert mit TBW, ECW, ICW und OH gegenüber der VCI-Sonographie mehr Variablen zur vollständigen Einschätzung des Wasserhaushalts. Die OH ist zwar zum größten Teil extrazellulär zu finden, jedoch weniger intravasal, sondern vielmehr interstitiell. Dies spiegelt sich in der deutlichen Korrelation zum Ödemstatus wider und bedingt die schwache Korrelation des expiratorischen VCI-Durchmessers mit der OH. Die sonographische Untersuchung des VCI-Durchmessers ergänzt die BCM-Messung um die Information des intravasalen Volumenstatus und kann eine mögliche Hypervolämie, also ein vermehrtes Blutvolumen, aufzeigen.

P-NT-pro-BNP ist ein klassischer biochemischer Marker einer Herzinsuffizienz, jedoch wurde zuletzt auch seine Bedeutung bei der Einschätzung einer Überwässerung untersucht. Bei Hämodialysepatienten wurde in mehreren Studien eine Korrelation des P-NT-pro-BNP mit einer Volumenüberladung vor Dialysebeginn, gemessen mittels Bioimpedanzspektroskopie, gefunden [90,91]. Im Plasma von CKD-Patienten zeigte NT-pro-BNP mit $r = 0,55$ eine hohe Korrelation zur Überwässerung nach BCM und war auch im multivariaten Modell der OH eine unabhängige Einflussvariable. YILMAZ ET AL. fanden ebenfalls eine positive Korrelation des P-NT-pro-BNP mit der Überwässerung gemessen mittels BCM bei CKD-Patienten [83]. PRNJAVORAC ET AL. beschrieben bei CKD-Patienten eine Korrelation des P-NT-pro-BNP mit Zeichen der Überwässerung in der Röntgen-Thorax Aufnahme [73].

P-NT-pro-BNP wird renal eliminiert [71], die Konzentration ist dementsprechend erhöht bei eingeschränkter GFR ($r = -0,59$). JAFRI ET AL. konnten zeigen, dass P-NT-pro-BNP unter Verwendung entsprechend angepasster Cut-off-Werte auch bei CKD zur Einschätzung einer Herzinsuffizienz verwendet werden kann [80]. Auch zur Bestimmung einer Überwässerung bei Patienten der verschiedenen CKD-Stadien, hier definiert als OH nach BCM $> 1 \text{ l}/1,73\text{m}^2$, wurden nun entsprechend Cut-off-Werte für P-NT-pro-BNP bestimmt. Mit einer Sensitivität von

88 % im Stadium G3a und G3b bei einer Spezifität von 67 % bzw. 58 % können diese Cut-off-Werte durchaus bei der Einschätzung einer Überwässerung bei CKD-Patienten anhand der P-NT-pro-BNP-Konzentration nützlich sein und sinnvoll verwendet werden. Die nach LUCHNER ET AL. [72] auf die GFR korrigierte P-NT-pro-BNP-Konzentration zeigte noch eine residuelle Korrelation zur GFR ($r = -0,25$) bei einer gleichbleibend hohen Korrelation zur OH ($r = 0,50$). Patienten mit und ohne Überwässerung nach BCM unterschieden sich innerhalb der GFR-Stadien der CKD signifikant in ihrer P-NT-pro-BNP-Konzentration bzw. in der auf die GFR korrigierten P-NT-pro-BNP-Konzentration. P-NT-pro-BNP eignet sich also unter Berücksichtigung der GFR zur Einschätzung der Überwässerung.

4.3 Kardiovaskuläre Belastung durch Überwässerung

Die Überwässerung im Rahmen der CKD ist hauptsächlich im extrazellulären Kompartiment lokalisiert. Das ECW zeigte deshalb im Gegensatz zum ICW ein ähnliches Korrelationsverhalten zum arteriellen Blutdruck wie die OH. Der systolische Blutdruck korrelierte neben der Überwässerung mit weiteren Risikofaktoren für arterielle Hypertonie, nämlich mit zunehmendem Alter, männlichem Geschlecht und erhöhter P-Kreatinin-Konzentration als Marker einer eingeschränkten GFR. Die chronische Nierenerkrankung ist neben der arteriellen Hypertonie ein wichtiger Faktor zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos [6].

Bereits im Stadium der chronischen, nicht-dialysepflichtigen Nierenerkrankung war bei einigen Patienten eine z. T. klinisch nicht erkennbare latente Überwässerung vorhanden. Diese könnte über die Zeit bereits zu erhöhtem arteriellem Blutdruck und Herz-Kreislaufbelastung führen und damit die kardiovaskuläre Prognose der Patienten verschlechtern. Die Überwässerung bei CKD-Patienten ist mit verminderter arterieller Elastizität und erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen assoziiert [82,92]. Die linksventrikuläre Hypertrophie als bekannter Risikofaktor für kardiale Mortalität korreliert bei chronisch niereninsuffizienten, nicht dialysepflichtigen Patienten mit der Hypertonie und nimmt mit

Verschlechterung der Nierenfunktion zu [93]. Auch in frühen CKD-Stadien fand sich bereits eine Korrelation von erhöhtem Extrazellulärvolumen mit sonographisch gezeigtem kardialem und vaskulärem Remodelling und kardialer Hypertrophie [94]. Der diastolische Blutdruck korrelierte negativ mit Alter, MDRD-GFR, NT-pro-BNP und Überwässerung, passend zu einer verminderten Elastizität und Windkesselfunktion der großen Gefäße.

In der untersuchten Kohorte waren die Überwässerung und der systolische Blutdruck mit erhöhter Konzentration von NT-pro-BNP im Plasma als typischem Biomarker einer systolischen Herzinsuffizienz assoziiert. Trotz renaler Elimination [95] kann P-NT-pro-BNP unter Verwendung entsprechend an die GFR angepasster Cut-off-Werte bei CKD-Patienten zur Einschätzung einer Herzinsuffizienz verwendet werden [80]. Auch das auf die GFR-korrigierte P-NT-pro-BNP korrelierte mit dem systolischen Blutdruck. Bei Hämodialysepatienten korrelierte erhöhtes P-NT-pro-BNP positiv mit systolischer Dysfunktion und der Mortalität und negativ mit der Restdiurese [96]. Auch bei nicht-dialysepflichtigen CKD-Patienten haben verschiedene Studien einen Zusammenhang von erhöhtem P-NT-pro-BNP oder BNP mit linksventrikulärer Hypertrophie, Arteriosklerose, kardiovaskulären Ereignissen sowie kardiovaskulärer Mortalität gezeigt [97–99]. Ein Monitoring der NT-pro-BNP-Konzentration könnte sich als hilfreich zum Management der kombinierten chronischen Herz- und Nierenerkrankung erweisen [100].

4.4 Bedeutung der Proteinurie und der Serinproteasen im Urin für die Entstehung der Überwässerung bei CKD

Bei der Analyse der Korrelationen und Determinanten der Überwässerung zeigte sich die Proteinurie als besonders dominant. Die Proteinurie korrelierte univariat mit $r = 0,45$ deutlich positiv mit der OH. Diese Korrelation der Proteinurie zur Überwässerung bei CKD zeigte sich schon bei einmaliger Bestimmung des Proteingehalts in einer Spontanurinprobe. Von den laborchemischen Parametern, die im Urin bestimmt wurden, korrelierte einzig die Proteinurie signifikant mit der OH. Die S-Kreatinin-Konzentration bzw. die MDRD-GFR

korrelierten zwar univariat ebenfalls signifikant mit der OH, die Proteinurie war jedoch eine stärkere Determinante der OH als die MDRD-GFR. So zeigte sich in der ANCOVA, die korrigiert war für die multivariat signifikanten unabhängigen Einflussvariablen der OH, ein signifikanter Unterschied in der OH nach dem Albuminurie-Stadium, aber nicht nach dem GFR-Stadium. Die Proteinurie setzte sich im multivariaten Modell der Überwässerung gegenüber den übrigen untersuchten renalen laborchemischen Parametern U-Natrium, U-Kalium, S-Kreatinin-Konzentration bzw. MDRD-GFR, P-Renin-Aktivität und S-Aldosteron-Konzentration durch und zeigte sich als unabhängige Determinante der OH. Übereinstimmend zeigte sich auch in anderen Studien die Proteinurie als wichtige Determinante der Überwässerung [82,83].

Die Korrelation von Proteinurie und Überwässerung ist kontinuierlich von Gesunden über CKD-Patienten zu Patienten mit nephrotischem Syndrom und auch für geringgradige Proteinurie gültig [81]. Klinisch zeigte sich dieser Zusammenhang in zunehmenden Ödemen und erhöhtem arteriellem Blutdruck mit der Notwendigkeit des vermehrten Einsatzes von Diuretika bzw. Schleifen-diuretika und einer höheren Anzahl an verordneten Antihypertensiva [81]. Kompensatorisch war das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System gehemmt und es kam zur erhöhten Sekretion von BNP. Diese Konstellation spricht für die Entstehung der Überwässerung und Ödeme als Folge einer primären Salzretention gemäß der Overflow-Hypothese. In Zusammenschau aktueller Erkenntnisse wird deutlich, dass komplexe proteolytische Aktivität von Serinproteasen im Urin eine Rolle in der Regulation der Offenwahrscheinlichkeit des ENaC unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen spielt [28]. Die Ergebnisse der hier vorgestellten Studie stützen diese Theorie der Überwässerung als Folge von vermehrter Natrium- und Wasserrückresorption nach Aktivierung des ENaC durch aberrant filtrierte Serinproteasen im Urin.

Bisher wurde die Bedeutung der ENaC-Aktivierung durch die Serinprotease Plasmin für massiv proteinurische Patientengruppen und Versuchstiere gezeigt und diskutiert. Die vorgestellten Ergebnisse sprechen dafür, dass dieser Mechanismus auch bei chronisch niereninsuffizienten Patienten mit geringerer Proteinurie im nicht-nephrotischen Bereich eine Rolle spielt und zu Überwässe-

nung und der Progression der CKD führt, vgl. Abb. 4-1. Außerdem wurde mit Plasma-Kallikrein nun eine weitere Serinprotease identifiziert, die aberrant in den Urin filtriert wird. Für Kallikrein wurde inzwischen dieselbe Schnittstelle wie für Prostasin, K181-V182, in der γ -Untereinheit des ENaC identifiziert [101], vgl. Abb. 4-1.

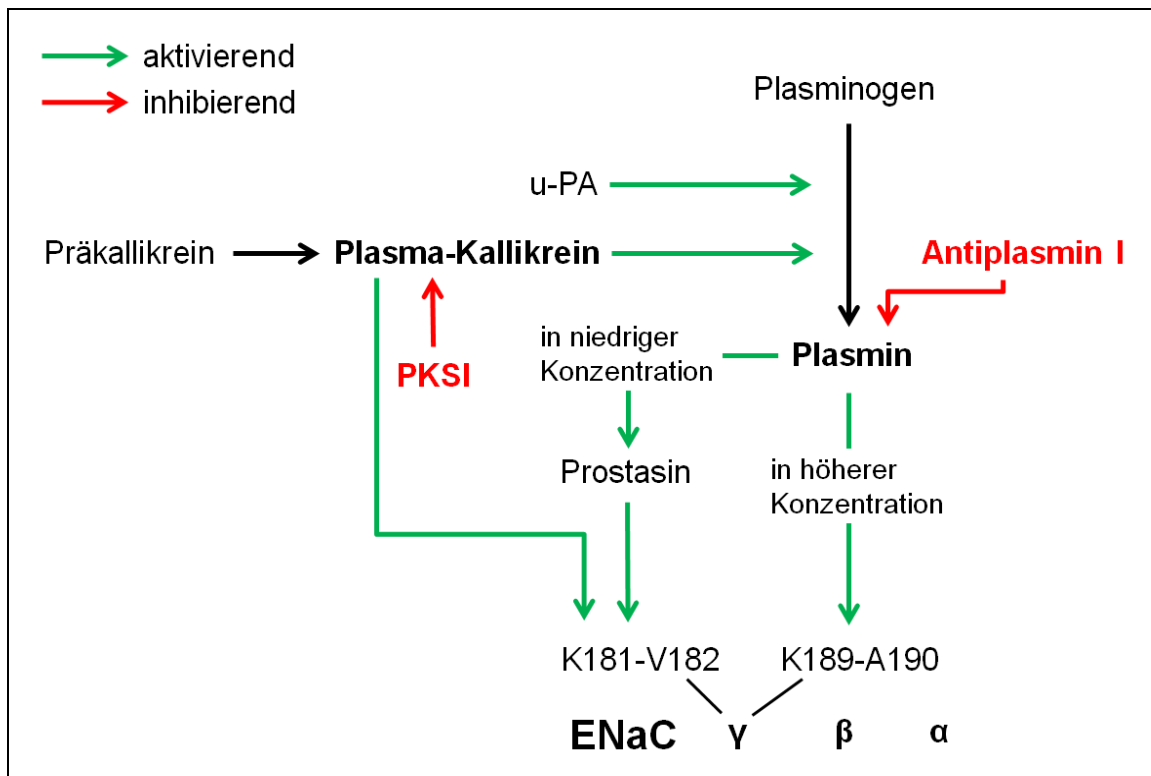


Abb. 4-1 Proteolytische Aktivierung des ENaC durch Plasmin und Plasma-Kallikrein im Urin von CKD-Patienten

Die proteolytische Spaltung in der γ -Untereinheit des Epithelialen Natrium-Kanals (ENaC) führt zur Abspaltung einer inhibitorischen Peptidsequenz und damit zur Aktivierung des ENaC [19,20]. Plasminogen als inaktive Vorstufe wird im Urin durch Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator (u-PA) oder Plasma-Kallikrein zu Plasmin aktiviert [45], welches in niedriger Konzentration über die Aktivierung von Prostasin [50] an K181-V182 [101] und in höherer Konzentration an K189-A190 [40] direkt die γ -Untereinheit des ENaC schneidet. Plasma-Kallikrein katalysiert neben der Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin [47] die Spaltung in der γ -Untereinheit des ENaC an K181-V182 [101]. Plasmin wird durch Antiplasmin als spezifischer Inhibitor (I) gehemmt [45], Plasma-Kallikrein-Selektiver Inhibitor (PKSI) hemmt spezifisch Plasma-Kallikrein [57]. Aminosäuren K = Lysin, A = Alanin, V = Valin.

Schon bei Gesunden waren geringere Mengen Plasmin(ogen) und Präkallikrein nachweisbar. Übereinstimmend damit haben auch NAVARETTE ET AL. Plasminogen und Präkallikrein bei gesunden Probanden im Urin nachgewiesen, darüber

hinaus haben sie sogar aktives Plasmin und Plasma-Kallikrein gefunden [44]. In der hier untersuchten Kohorte konnte anhand von Messungen mit chromogenen Substraten kein aktives Plasmin oder Plasma-Kallikrein im Urin gesunder Probanden gefunden werden. Plasmin bzw. Plasminogen und Plasma-Kallikrein bzw. Präkallikrein sind großmolekulare Proteine und werden wie auch Albumin vom intakten Glomerulus zurückgehalten und nicht filtriert. Durch glomeruläre Erkrankungen werden Plasminogen und Präkallikrein vermehrt filtriert und sie finden sich dann zunehmend auch in aktiver Form im Urin, sodass die Serinproteasenaktivität pathophysiologisch relevant wird [81]. Plasmin in der bei den CKD-Patienten im Urin gefundenen Konzentration war ausreichend, um in vitro im Oozyten-ENaC-Expressionsmodell den ENaC zu aktivieren [81].

Die Urinkonzentrationen von Plasmin(ogen) und Präkallikrein korrelierten bei CKD-Patienten mit der Gesamt-Proteinurie bzw. der Albuminurie und stiegen von geringen Konzentrationen bei Gesunden über CKD-Patienten mit zunehmendem Albuminurie-Stadium bis auf höchste gemessene Werte bei Patienten mit nephrotischer Nierenerkrankung. Mittels ELISA im Urin gemessenes Plasmin(ogen) bzw. Plasma-Präkallikrein korrelierte stark mit der OH und dem ECW. Im multivariaten Modell konnte Plasmin(ogen) bzw. Plasma-Präkallikrein anstatt der Proteinurie als unabhängige Determinante der OH eingesetzt werden. Bei Einsetzen mehrerer Urin-Proteine in das multivariate Modell zeigten diese jeweils keinen signifikanten Einfluss mehr. Dies war am ehesten statistisch bedingt durch die hohe Kolinearität der verschiedenen Urinproteine mit der Überwässerung und ließ sich auch durch generalisierte Regressionsverfahren wie die Ridge-Regression statistisch nicht auflösen [81].

Auch die mittels chromogener Substrate gemessene Plasminaktivität bzw. Plasma-Kallikreinaktivität stieg mit zunehmendem Albuminurie-Stadium und korrelierte ebenfalls signifikant mit der OH. Die Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin kann durch Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator im Urin erfolgen, welcher unter proteinurischen Bedingungen ebenfalls aberrant filtriert wird und vermehrt im Urin vorkommt [46,102], vgl. Abb. 4-1. Bei der untersuchten Kohorte konnte ebenfalls Urokinase im Urin nachgewiesen werden und korre-

lierte trotz geringer Anzahl auf u-PA untersuchter Proben mit der Plasminaktivität. Plasminogen ist zusätzlich ein Substrat von Kallikrein und kann von diesem aktiviert werden [47]. Unklar bleibt, wie Plasma-Kallikrein im Tubuluslumen aktiviert wird. Es war jedoch sowohl Plasma-Präkallikrein mittels eines spezifischen ELISAs als auch aktives Plasma-Kallikrein mittels chromogener Substrate und eines spezifischen Hemmstoffs nachweisbar.

Serinproteasen im Plasma arbeiten in Kaskaden, beispielsweise im Blutgerinnungssystem. Auch aberrant filtrierte Serinproteasen im Urin zeigen viele Interaktionen und gegenseitige proteolytische Aktivierung. Für verschiedene Serinproteasen wurde die Fähigkeit zur Spaltung und Aktivierung des ENaC gezeigt [28]. Möglicherweise sind jedoch noch gar nicht alle proteolytischen Faktoren gefunden, die in aktiver Form im Urin vorkommen und eine Rolle bei der Aktivierung des ENaC spielen könnten. Die Situation wird sogar noch komplexer, da auch inhibitorische Faktoren wie Antiplasmin und Uristatin in den Urin filtrierte werden und hier die ENaC-Aktivierung durch Serinproteasen hemmen [103,104].

Aldosteron ist ein lang bekannter Initiator der ENaC-vermittelten Natrium-Rückresorption [12]. Aldosteron bewirkt den verstärkten Einbau des Kanals in die Plasmamembran distaler Tubuluszellen und fördert außerdem seine Aktivierung [25,13]. Bei den hier untersuchten CKD-Patienten war Aldosteron jedoch supprimiert, sodass hier der Einfluss der aberrant filtrierte Serinproteasen auf den ENaC zunimmt [81].

4.5 Bedeutung der Überwässerung und der Proteinurie für die Progression der Nierenerkrankung

Proteinurie bzw. Albuminurie, Diabetes mellitus, männliches Geschlecht und höherer Ausgangswert des Serum-Kreatinins korrelierten in der untersuchten Kohorte von CKD-Patienten mit dem retrospektiv ermittelten GFR-Verlauf und konnten übereinstimmend mit der Leitlinie der KDIGO-CKD-Arbeitsgruppe [3] als Risikofaktoren für eine Progression der CKD identifiziert werden. Proteinurie

und Diabetes mellitus waren in der multivariaten Analyse unabhängige Determinanten des abnehmenden GFR-Verlaufs.

Auch die mittels BCM bestimmte Überwässerung korrelierte in der hier untersuchten Kohorte und in weiteren Studien [105,106] mit einem GFR-Verlust. TSAI ET AL. konnten zeigen, dass die Überwässerung im Stadium G4-5 sogar einen höheren prädiktiven Wert für ein erhöhtes Risiko der GFR-Progression hat als Diabetes mellitus [107]. Die Korrelation der OH mit dem GFR-Verlust kann Ausdruck einer direkten Schädigung der Nierenfunktion durch volumenbedingten Hochdruck im Gefäßsystem sein. Hierfür spricht auch die negative Korrelation des P-NT-pro-BNP als Marker einer Volumenüberladung mit dem GFR-Verlauf. Übereinstimmend berichteten YASUDA ET AL. bei Patienten mit CKD der Stadien G3 bis G5 ohne Dialysepflichtigkeit eine Assoziation von erhöhtem P-BNP mit einer schnelleren Progression der CKD hin zur terminalen Nierenerkrankung [100]. Erhöhter arterieller Blutdruck ist assoziiert mit einer Schädigung der Nierenkapillaren [108] und ist ein bekannter wichtiger Risikofaktor für die Progression der CKD [3]. Der im ambulanten Setting gemessene arterielle Blutdruck korrelierte positiv mit der Überwässerung, jedoch nicht mit dem GFR-Verlauf. Da der Blutdruck in der untersuchten Kohorte therapeutisch reguliert war, kann ein bestehender Zusammenhang der arteriellen Hypertonie mit der GFR-Progression verschleiert werden und deshalb in der untersuchten Kohorte nicht nachgewiesen werden. So fand sich ein höherer GFR-Verlust mit zunehmender Anzahl an Antihypertensiva. Umso stärker scheint die Assoziation des arteriellen Blutdrucks mit der OH und der Proteinurie zu sein, da sich hier trotz Einsatz von Antihypertensiva signifikante Korrelationen zeigten.

Die Proteinurie als bekannter Risikofaktor des GFR-Verlusts korrelierte sowohl positiv mit der Überwässerung als auch negativ mit dem GFR-Verlauf. Die KDIGO-CKD-Arbeitsgruppe berücksichtigt die Albuminurie in der aktuellen Stadieneinteilung der chronischen Nierenerkrankung im Hinblick auf das Risiko für die Progression der CKD und empfiehlt den konsequenten Einsatz therapeutischer Maßnahmen zur Reduktion der Proteinurie [3]. ZANDI-NEJAD ET AL. glauben nach Zusammenschau bisheriger Forschungsarbeiten, dass es noch immer unklar ist, ob die Proteinurie nur eine Folge oder aber eine Ursache der

progressiven Nierenschädigung ist [109]. Proteinurie steht in Zusammenhang sowohl mit glomerulärer als auch mit tubulärer Schädigung [109]. Weiterhin bleibt unklar, welcher Bestandteil der Proteinurie für eine potentielle nierenschädigende Wirkung verantwortlich ist [109].

Die Serinproteasen Plasmin und Plasma-Kallikrein kamen in aktiver Form im Urin vor und korrelierten wie die Proteinurie mit dem Verlust an GFR. Eine proteolytische Aktivierung des ENaC durch Serinproteasen im Urin führt zu Volumenüberladung und kann als deren Folge durch die oben beschriebenen Mechanismen zur progressiven Nierenschädigung führen. Proteolytisch aktive Serinproteasen im Urin stellen darüber hinaus einen möglichen Mechanismus der direkten tubulotoxischen Wirkung bzw. Progression der CKD durch die Proteinurie dar. Alle Proteine, die mit serinproteasehaltigem Urin in Kontakt kommen, sind potentielle Substrate einer aberranten proteolytischen Spaltung. So werden bekanntermaßen neben dem ENaC auch andere tubuläre Kanalproteine durch Serinproteasen im Urin gespalten und in ihrer Funktion beeinflusst [110].

Die erhobenen Daten untermauern die Einführung eines Albuminurie-Stadiums zur Einteilung der CKD und unterstreichen die Notwendigkeit der Berücksichtigung der Proteinurie zur Einschätzung des Progressionsrisikos. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um Mechanismen der progressiven Nierenschädigung durch die Proteinurie zu entdecken und die Rolle der Serinproteasen als einen möglichen Mechanismus zu klären.

4.6 ENaC-Aktivierung durch Serinproteasen im Urin bei CKD: therapeutische Interventionsmöglichkeiten

Die frühzeitige Erkennung einer eingeschränkten Nierenfunktion und therapeutische Intervention kann das Risiko der Progression zur terminalen Niereninsuffizienz und das kardiovaskuläre Risiko senken [2]. Mit RAAS-Hemmstoffen und anderen Antihypertensiva, Acetylsalicylsäure (ASS) und Statinen stehen potente Arzneimittel für diese therapeutische Intervention zur Verfügung, doch weitere Untersuchungen sind notwendig, um zu definieren, wie

das kardiovaskuläre Risiko von CKD-Patienten am effektivsten vermindert werden kann [2]. Die KDIGO-CKD-Arbeitsgruppe empfiehlt eine Reduktion der Proteinurie durch RAAS-Inhibitoren mit dem Ziel der Verminderung des Progressionsrisikos bei CKD-Patienten [3]. Anhand des vorgestellten Konzepts der ENaC-Aktivierung durch Serinproteasen im Urin lassen sich nun neue potentielle pharmakologische Angriffsziele in den Pathways der Aktivierung des ENaC zur Therapieoptimierung mit dem Ziel der Verhinderung der Progression und kardiovaskulären Folgeerkrankungen für das untersuchte Kollektiv aus CKD-Patienten mit Proteinurie im nicht-nephrotischen Bereich ableiten.

Erstens könnten die CKD-Patienten von sog. kaliumsparenden Diuretika profitieren, die im distalen Tubulus wirken und die Natrium- und Wasserrückresorption durch den ENaC vermindern. Hierzu gehören Amilorid und Triamteren als Hemmstoffe des ENaC sowie Spironolacton und Eplerenon als Antagonisten des Aldosteronrezeptors. Patienten der untersuchten Kohorte mit distal wirkenden Diuretika unterschieden sich zwar in ihrer Überwässerung, ihrem Blutdruck und GFR-Verlauf nicht signifikant von den anderen Patienten. Es wurden jedoch lediglich bei $n = 10$ Patienten distale Diuretika eingesetzt, sodass hier keine statistisch signifikanten Unterschiede erkannt werden konnten. Bei dem Einsatz von distalen Diuretika bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion steigt die Hyperkaliämie-Gefahr. Die Kaliumkonzentration kann jedoch überwacht und die Dosis der distalen Diuretika entsprechend angepasst werden [111]. Es wurde gezeigt, dass Amilorid zusätzlich zur Therapie mit Diuretika und RAAS-Inhibitoren den Blutdruck bei Diabetes mellitus Typ 2-Patienten und therapierefraktärer Hypertonie und Mikroalbuminurie senkt [112]. Zusätzlich hemmt Amilorid die Urokinase und damit einen Weg der Aktivierung von Plasminogen [113,102].

Zweitens könnte die ENaC-Aktivierung durch Serinproteasen im Urin durch Hemmstoffe der Serinproteasen verhindert werden. Im Tiermodell bewirkte der Einsatz des synthetischen Serinproteaseninhibitors Camostat Mesilat in verschiedenen Studien eine Reduktion der Proteinurie, eine verminderte Progression der CKD und eine Hemmung der ENaC-Aktivierung [114–116]. In vitro verminderte Camostat Mesilat dosisabhängig die Aktivität der Serinprotea-

se Prostatin und den Natrium-Transport in kortikalen Sammelrohrzelllinien von Mäusen [116]. Wie Fallberichte aus Japan zeigen, wurde bei einigen stark proteinurischen Patienten mit Glomerulonephritis, systemischer Vaskulitis oder diabetischer Nephropathie Camostat Mesilat in ca. der Hälfte der Fälle erfolgreich zur Verminderung der Proteinausscheidung und Reduktion der Ödeme eingesetzt [117,118]. Um die Eignung verschiedener Inhibitoren der Serinproteasen für den humanen Einsatz, die Möglichkeiten ihrer Applikation und ihre Wirksamkeit zu prüfen und beurteilen zu können, müssen weitere interventionelle Studien folgen.

4.7 Rationale für den Einsatz des BCM bei Patienten mit CKD

Die frühzeitige Erkennung und Behandlung von Verschiebungen im Volumenhaushalt sind essentieller Bestandteil im Management von Patienten mit CKD. Mit dem BCM steht eine einfach zu handhabende, nicht-invasive, untersucherunabhängig reproduzierbare Untersuchungsmethode zur umfassenden Einschätzung des Volumenstatus zur Verfügung. Bei Hämodialysepatienten wurde gezeigt, dass die kontrollierte Einstellung des Volumenhaushalts mittels kontinuierlicher BCM-Überwachung kardiovaskuläre Biomarker normalisiert und linksventrikuläre Hypertrophie als Folge von kardialer Volumenbelastung limitiert [119].

Bei einem routinemäßigen Einsatz des BCM bei CKD-Patienten muss sichergestellt sein, dass der BCM valide und verlässliche Ergebnisse liefert und eine Überwässerung mit hoher Sensitivität erkennt. Der BCM wurde an Dilutionsmethoden, welche als Goldstandardverfahren zur Messung der Kompartimente des Körperwassers gelten, validiert [59]. Der BCM spiegelt Veränderungen des Volumenstatus sensitiv wieder, sodass sich signifikante Unterschiede von weniger als 1 l/1,73m² zwischen verschiedenen Patientengruppen fanden. Die BCM-Messungen bei CKD-Patienten lieferten plausible Ergebnisse und korrelierten deutlich mit herkömmlichen klinischen Methoden zur Einschätzung der Überwässerung. Jedoch wurde nicht bei allen der mittels BCM als überwässert eingestuft Patienten mit klinischen Methoden eine Überwässerung aufge-

deckt. Es waren auch nicht alle durch klinische Methoden als überwässert eingeschätzte Patienten in der BCM-Messung überwässert. Die BCM-Messung kann abklären, ob Ödeme durch allgemeine Überwässerung bedingt sind und kann bei schwer einzustellendem Hypertonus eine okkulte Überwässerung aufdecken. Die litergenaue Bestimmung der Überwässerung kann in die Therapieplanung beispielsweise hinsichtlich der Dosierung von Diuretika einbezogen werden.

Durch den Einsatz des BCM gelingt zusätzlich eine Einschätzung des Ernährungszustands hinsichtlich Fett- und Muskelmasse. Urämie bei terminaler Nierenerkrankung war assoziiert mit Katabolismus und gestörtem Fettstoffwechsel [120]. Extrem niedrige Werte für FTI und LTI waren bei Hämodialysepatienten mit einer erhöhten Mortalität assoziiert, wobei die Mortalität bei einem FTI im Bereich 4–15 kg/m² und LTI im Bereich 15–20 kg/m² am geringsten war [121]. Ein höherer LTI ging dagegen bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz mit einer besseren Lebensqualität einher [122]. Diese Aspekte könnten auch schon im chronischen Stadium der Nierenerkrankung ohne Dialysepflichtigkeit wichtig sein. In der untersuchten Kohorte nahm der LTI mit fortgeschrittenem GFR-Stadium ab und CKD-Patienten hatten einen höheren FTI als gesunde Probanden. Der BCM bietet zusätzlich zur Messung des Volumenstatus die Möglichkeit zur Überwachung nutritiver Parameter im Verlauf der chronischen Erkrankung und zur frühzeitigen Erkennung fehlernährter Patienten.

4.8 Diskussion des Studienaufbaus

Bei der untersuchten Kohorte handelte es sich um die Patientenkohorte einer Universitätsklinik, die nicht zwangsläufig repräsentativ die Gesamtheit der Patienten mit CKD widerspiegelt. Die diabetisch-hypertensive Nephropathie stellte in der Studienkohorte wie auch in der Gesamtheit der CKD-Patienten die häufigste Ätiologie der CKD dar, die glomerulonephritische Genese war dagegen mit 35 % in der Studienkohorte gegenüber ca. 15 % in der Gesamtheit aller CKD-Patienten überrepräsentiert [1].

Die Untersuchungen für die Studie wurden unter der bestehenden Therapie durchgeführt. Die pathophysiologischen Vorgänge der zugrundeliegenden Erkrankungen waren dadurch beeinflusst. Bei unbehandelten Patienten könnten Korrelationen noch viel stärker ausgeprägt sein. Laborparameter könnten durch Arzneimitteltherapie ebenfalls beeinflusst worden sein, z. B. die Elektrolyte im Urin durch Diuretika oder Renin und Aldosteron durch RAAS-Hemmstoffe, β -Blocker und weitere Arzneimittel. Trotzdem waren die Ergebnisse der laborchemischen Untersuchungen plausibel und über die gesamte Kohorte gesehen zeigten sich dennoch signifikante Korrelationen, aus denen sich Schlussfolgerungen ziehen ließen. Für die Untersuchungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes könnten Unterschiede im Trinkverhalten und in der Salzaufnahme der Patienten eine Rolle gespielt haben. Es lagen jedoch keine Informationen über die tatsächliche Trinkmenge und Salzaufnahme der Patienten vor, sodass diese nicht berücksichtigt werden konnten.

Zur Errechnung der Cut-off-Werten für NT-pro-BNP zur Bestimmung, ob ein Patient überwässert ist oder nicht, wurde die positiv-Stufe der Überwässerung in den ROC-Analysen anhand der BCM-Messung definiert. Diese ist jedoch nicht der Goldstandard zur Bestimmung des Volumenhaushalts. Die BCM-Messung wurde jedoch an Dilutionsmethoden geeicht und es kann daher eine hohe Validität für die Messung des Volumenhaushalts anhand des BCM angenommen werden.

Der GFR-Verlauf wurde retrospektiv aus den MDRD-GFR-Werten vor dem Zeitpunkt der Studienteilnahme und der Messung des Volumenstatus und der Proteinurie erhoben. Es ist daher nicht auszuschließen, dass die Überwässerung und die Proteinurie nur Folgen anstatt Ursachen der GFR-Abnahme sind. Bei vielen der beobachteten Korrelationen bleibt unklar, welches die Ursache und welches die Konsequenz ist. Um dies zu klären, ist ein interventionelles Studiendesign notwendig. Die hier vorgestellte Studie wurde als Beobachtungsstudie zur Hypothesengenerierung konzipiert.

5 Zusammenfassung

Der Body Composition Monitor (BCM) zur Messung des Volumenstatus und Therapieplanung ist bei Dialysepatienten etabliert. In der vorliegenden Studie wurde die BCM-Messung bei $n = 187$ Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) der Stadien G1 bis G5 ohne Dialysepflichtigkeit und bei $n = 10$ nephrotischen Patienten und $n = 15$ gesunden Probanden zum Vergleich durchgeführt und die Korrelationen der Parameter des Volumenstatus mit klinischen und laborchemischen Parametern untersucht. Bei 27 % der CKD-Patienten war eine Überwässerung nach BCM (OH) $> 1 \text{ l/1,73m}^2$ vorhanden, die z.T. mit klinischen Methoden nicht erkannt wurde und mit Fortschreiten der CKD zunahm. OH korrelierte mit erhöhtem Blutdruck und Plasma-NT-pro-BNP und mit der retrospektiven Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Die OH korrelierte außerdem negativ mit der Serum-Aldosteron-Konzentration und der Plasma-Renin-Aktivität. Die erhobenen Daten sprechen für eine Entstehung der Überwässerung gemäß der Overflow-Hypothese mit primärer Salzretention. Die Proteinurie war ein stark mit der OH assoziierter Faktor in univariaten sowie multivariaten Analysen und korrelierte ebenfalls mit der GFR-Abnahme. Die Serinproteasen Plasmin und Plasma-Kallikrein kamen bei CKD-Patienten als Vorstufe und in aktiver Form im Urin vor, verstärkt bei höherer Proteinurie, und korrelierten ebenfalls mit der OH und der GFR-Abnahme. Serinproteasen im Urin könnten über die proteolytische Aktivierung des ENaC eine primäre Salzretention verursachen und zur Überwässerung bei CKD beitragen und stellen ein mögliches therapeutisches Angriffsziel dar.

Die Einschätzung der Überwässerung ist im Management der CKD essentiell und muss in die Therapieplanung mit einbezogen werden, um Progression und Folgemorbiditäten zu verhindern. Die BCM-Messung bei CKD-Patienten schätzt den Volumenhaushalt umfassend und valide ein und stellt ein nicht-invasives und sensitives Verfahren zur Aufdeckung einer latenten Überwässerung dar.

VI Literaturverzeichnis

1. Herold G (2012). Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Herold, Köln.
2. James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M (2010). Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet* 375: 1296–1309.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group (2013). KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*: 1–150.
4. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, van Lente F (2006). Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 145: 247–254.
5. UniProt Consortium. ALB - Serum albumin precursor - Homo sapiens (Human). <http://www.uniprot.org/uniprot/P02768>. Eingesehen am 19.07.2015.
6. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, Backer G de, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F (2014). 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press* 23: 3–16.
7. Persson PB (2010). Wasser- und Elektrolythaushalt. In: *Physiologie des Menschen*, RF Schmidt, F Lang, M Heckmann (Hrsg.), Springer-Medizin-Verlag Heidelberg, Seiten 665–681.
8. Garty H, Palmer LG (1997). Epithelial sodium channels: function, structure, and regulation. *Physiol Rev* 77: 359–396.
9. Lang F (2010). Niere. In: *Physiologie des Menschen*, RF Schmidt, F Lang, M Heckmann (Hrsg.), Springer-Medizin-Verlag Heidelberg, Seiten 630–663.
10. Palmer LG, Patel A, Frindt G (2012). Regulation and dysregulation of epithelial Na⁺ channels. *Clin Exp Nephrol* 16: 35–43.

11. Canessa CM, Schild L, Buell G, Thorens B, Gautschi I, Horisberger JD, Rossier BC (1994). Amiloride-sensitive epithelial Na⁺ channel is made of three homologous subunits. *Nature* 367: 463–467.
12. Masilamani S, Kim GH, Mitchell C, Wade JB, Knepper MA (1999). Aldosterone-mediated regulation of ENaC alpha, beta, and gamma subunit proteins in rat kidney. *J Clin Invest* 104: R19-23.
13. Frindt G, Palmer LG (2015). Acute effects of aldosterone on the epithelial Na channel in rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 308: F572-578.
14. Canessa CM, Merillat AM, Rossier BC (1994). Membrane topology of the epithelial sodium channel in intact cells. *Am J Physiol* 267: C1682-1690.
15. Hughey RP, Bruns JB, Kinlough CL, Harkleroad KL, Tong Q, Carattino MD, Johnson JP, Stockand JD, Kleyman TR (2004). Epithelial sodium channels are activated by furin-dependent proteolysis. *J Biol Chem* 279: 18111–18114.
16. Harris M, Garcia-Caballero A, Stutts MJ, Firsov D, Rossier BC (2008). Preferential assembly of epithelial sodium channel (ENaC) subunits in *Xenopus* oocytes: role of furin-mediated endogenous proteolysis. *J Biol Chem* 283: 7455–7463.
17. Firsov D, Schild L, Gautschi I, Merillat AM, Schneeberger E, Rossier BC (1996). Cell surface expression of the epithelial Na channel and a mutant causing Liddle syndrome: a quantitative approach. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 15370–15375.
18. Diakov A, Bera K, Mokrushina M, Krueger B, Korbmacher C (2008). Cleavage in the {gamma}-subunit of the epithelial sodium channel (ENaC) plays an important role in the proteolytic activation of near-silent channels. *J Physiol* 586: 4587–4608.
19. Kleyman TR, Carattino MD, Hughey RP (2009). ENaC at the cutting edge: regulation of epithelial sodium channels by proteases. *J Biol Chem* 284: 20447–20451.
20. Kashlan OB, Blobner BM, Zuzek Z, Carattino MD, Kleyman TR (2012). Inhibitory tract traps the epithelial Na⁺ channel in a low activity conformation. *J Biol Chem* 287: 20720–20726.

21. Haerteis S, Schaal D, Brauer F, Brüscke S, Schweimer K, Rauh R, Sticht H, Rösch P, Schwarzinger S, Korbmacher C (2012). An inhibitory peptide derived from the α -subunit of the epithelial sodium channel (ENaC) shows a helical conformation. *Cell Physiol Biochem* 29: 761–774.
22. Warnock DG, Kusche-Vihrog K, Tarjus A, Sheng S, Oberleithner H, Kleyman TR, Jaisser F (2014). Blood pressure and amiloride-sensitive sodium channels in vascular and renal cells. *Nat Rev Nephrol* 10: 146–157.
23. Carattino MD, Mueller GM, Palmer LG, Frindt G, Rued AC, Hughey RP, Kleyman TR (2014). Proxalin interacts with the epithelial Na⁺ channel and facilitates cleavage of the γ -subunit by a second protease. *Am J Physiol Renal Physiol* 307: F1080-1087.
24. Patel AB, Chao J, Palmer LG (2012). Tissue kallikrein activation of the epithelial Na channel. *Am J Physiol Renal Physiol* 303: F540-550.
25. Narikiyo T, Kitamura K, Adachi M, Miyoshi T, Iwashita K, Shiraishi N, Nonoguchi H, Chen L, Chai KX, Chao J, Tomita K (2002). Regulation of proxalin by aldosterone in the kidney. *J Clin Invest* 109: 401–408.
26. Svenningsen P, Andersen H, Nielsen LH, Jensen BL (2015). Urinary serine proteases and activation of ENaC in kidney--implications for physiological renal salt handling and hypertensive disorders with albuminuria. *Pflugers Arch* 467: 531–542.
27. Svenningsen P, Friis UG, Bistrup C, Buhl KB, Jensen BL, Skøtt O (2011). Physiological regulation of epithelial sodium channel by proteolysis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 20: 529–533.
28. Rossier BC, Stutts MJ (2009). Activation of the epithelial sodium channel (ENaC) by serine proteases. *Annu Rev Physiol* 71: 361–379.
29. Svenningsen P, Friis UG, Versland JB, Buhl KB, Møller Frederiksen B, Andersen H, Zachar RM, Bistrup C, Skøtt O, Jørgensen JS, Andersen RF, Jensen BL (2013). Mechanisms of renal NaCl retention in proteinuric disease. *Acta Physiol* 207: 536–545.
30. Ray EC, Kleyman TR (2015). Cutting It Out: ENaC Processing in the Human Nephron. *J Am Soc Nephrol* 26: 1–3.

31. Svenningsen P, Skøtt O, Jensen BL (2012). Proteinuric diseases with sodium retention: Is plasmin the link? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 39: 117–124.
32. Kriegel T, Schellenberger W (2007). Bioenergetik und Enzymologie. In: *Biochemie und Pathobiochemie*, G Löffler (Hrsg.), Springer-Medizin-Verlag Heidelberg, Seiten 100–139.
33. Bruns JB, Carattino MD, Sheng S, Maarouf AB, Weisz OA, Pilewski JM, Hughey RP, Kleyman TR (2007). Epithelial Na⁺ channels are fully activated by furin- and prostaticin-dependent release of an inhibitory peptide from the gamma-subunit. *J Biol Chem* 282: 6153–6160.
34. Adachi M, Kitamura K, Miyoshi T, Narikiyo T, Iwashita K, Shiraishi N, Nonoguchi H, Tomita K (2001). Activation of epithelial sodium channels by prostaticin in *Xenopus* oocytes. *J Am Soc Nephrol* 12: 1114–1121.
35. Vallet V, Chraïbi A, Gaeggeler HP, Horisberger JD, Rossier BC (1997). An epithelial serine protease activates the amiloride-sensitive sodium channel. *Nature* 389: 607–610.
36. García-Caballero A, Dang Y, He H, Stutts MJ (2008). ENaC proteolytic regulation by channel-activating protease 2. *J Gen Physiol* 132: 521–535.
37. Haerteis S, Krappitz A, Krappitz M, Murphy JE, Bertog M, Krueger B, Nacken R, Chung H, Hollenberg MD, Knecht W, Bunnett NW, Korbmacher C (2014). Proteolytic activation of the human epithelial sodium channel by trypsin IV and trypsin I involves distinct cleavage sites. *J Biol Chem* 289: 19067–19078.
38. Jovov B, Berdiev BK, Fuller CM, Ji H, Benos DJ (2002). The serine protease trypsin cleaves C termini of beta- and gamma-subunits of epithelial Na⁺ channels. *J Biol Chem* 277: 4134–4140.
39. Nesterov V, Dahlmann A, Bertog M, Korbmacher C (2008). Trypsin can activate the epithelial sodium channel (ENaC) in microdissected mouse distal nephron. *Am J Physiol Renal Physiol* 295: F1052-62.
40. Haerteis S, Krappitz M, Diakov A, Krappitz A, Rauh R, Korbmacher C (2012). Plasmin and chymotrypsin have distinct preferences for channel

- activating cleavage sites in the gamma subunit of the human epithelial sodium channel. *J Gen Physiol* 140: 375–389.
41. Adebamiro A, Cheng Y, Rao US, Danahay H, Bridges RJ (2007). A segment of gamma ENaC mediates elastase activation of Na⁺ transport. *J Gen Physiol* 130: 611–629.
42. Passero CJ, Mueller GM, Rondon-Berrios H, Tofovic SP, Hughey RP, Kleyman TR (2008). Plasmin activates epithelial Na⁺ channels by cleaving the gamma subunit. *J Biol Chem* 283: 36586–36591.
43. Jacquillet G, Chichger H, Unwin RJ, Shirley DG (2013). Protease stimulation of renal sodium reabsorption in vivo by activation of the collecting duct epithelial sodium channel (ENaC). *Nephrol Dial Transplant* 28: 839–845.
44. Navarrete M, Ho J, Krokhin O, Ezzati P, Rigatto C, Reslerova M, Rush DN, Nickerson P, Wilkins JA (2013). Proteomic characterization of serine hydrolase activity and composition in normal urine. *Clin Proteomics* 10: 17.
45. UniProt Consortium. PLG - Plasminogen precursor - Homo sapiens (Human). <http://www.uniprot.org/uniprot/P00747>. Eingesehen am 14.07.2015.
46. Jelkmann W (2010). Blut. In: *Physiologie des Menschen*, RF Schmidt, F Lang, M Heckmann (Hrsg.), Springer-Medizin-Verlag Heidelberg, Seiten 478–502.
47. Colman RW (1969). Activation of plasminogen by human plasma kallikrein. *Biochem Biophys Res Commun* 35: 273–279.
48. Miles LA, Greengard JS, Griffin JH (1983). A comparison of the abilities of plasma kallikrein, beta-Factor XIIa, Factor XIa and urokinase to activate plasminogen. *Thromb Res* 29: 407–417.
49. Hong SY, Yang DH, Kim PN (1992). Urokinase concentration in the renal artery and vein. *Nephron* 61: 176–180.
50. Svenningsen P, Uhrenholt TR, Palarasah Y, Skjødt K, Jensen BL, Skøtt O (2009). Prostatin-dependent activation of epithelial Na⁺ channels by low plasmin concentrations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 297: R1733-1741.
51. Svenningsen P, Bistrup C, Friis UG, Bertog M, Haerteis S, Krueger B, Stubbe J, Jensen ON, Thiesson HC, Uhrenholt TR, Jespersen B, Jensen

- BL, Korbmacher C, Skøtt O (2009). Plasmin in nephrotic urine activates the epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol* 20: 299–310.
52. Andersen RF, Buhl KB, Jensen BL, Svenningsen P, Friis UG, Jespersen B, Rittig S (2013). Remission of nephrotic syndrome diminishes urinary plasmin content and abolishes activation of ENaC. *Pediatr Nephrol* 28: 1227–1234.
53. Buhl KB, Friis UG, Svenningsen P, Gulaveerasingam A, Ovesen P, Frederiksen-Møller B, Jespersen B, Bistrup C, Jensen BL (2012). Urinary plasmin activates collecting duct ENaC current in preeclampsia. *Hypertension* 60: 1346–1351.
54. Buhl KB, Oxlund CS, Friis UG, Svenningsen P, Bistrup C, Jacobsen IA, Jensen BL (2014). Plasmin in urine from patients with type 2 diabetes and treatment-resistant hypertension activates ENaC in vitro. *J Hypertens* 32: 1672–1677.
55. Passero CJ, Hughey RP, Kleyman TR (2010). New role for plasmin in sodium homeostasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 19: 13–19.
56. UniProt Consortium. KLKB1 - Plasma kallikrein precursor - Homo sapiens (Human). <http://www.uniprot.org/uniprot/P03952>. Eingesehen am 14.07.2015.
57. Okada Y, Tsuda Y, Tada M, Wanaka K, Hijikata-Okunomiya A, Okamoto U, Okamoto S (1999). Development of plasma kallikrein selective inhibitors. *Biopolymers* 51: 41–50.
58. Fresenius Medical Care Deutschland GmbH. Fresenius Medical Care Internet - BCM - Body Composition Monitor. <http://www.bcm-fresenius.de/index.html>. Eingesehen am 28.10.2014.
59. Moissl UM, Wabel P, Chamney PW, Bosaeus I, Levin NW, Bosy-Westphal A, Korth O, Muller MJ, Ellegard L, Malmros V, Kaitwatcharachai C, Kuhlmann MK, Zhu F, Fuller NJ (2006). Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. *Physiol Meas* 27: 921–933.

60. Chamney PW, Wabel P, Moissl UM, Muller MJ, Bosy-Westphal A, Korth O, Fuller NJ (2007). A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues. *Am J Clin Nutr* 85: 80–89.
61. Moissl U, Arias-Guillén M, Wabel P, Fontseré N, Carrera M, Campistol JM, Maduell F (2013). Bioimpedance-guided fluid management in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 8: 1575–1582.
62. Onofriescu M, Hogas S, Voroneanu L, Apetrii M, Nistor I, Kanbay M, Covic AC (2014). Bioimpedance-guided fluid management in maintenance hemodialysis: a pilot randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 64: 111–118.
63. Vujcic B, Mikolasevic I, Racki S, Orlic L, Ljutic D, Bubic I (2013). BCM--body composition monitor: a new tool for the assessment of volume-dependent hypertension in patients on maintenance haemodialysis. *Coll Antropol* 37: 815–819.
64. Dou Y, Zhu F, Kotanko P (2012). Assessment of extracellular fluid volume and fluid status in hemodialysis patients: current status and technical advances. *Semin Dial* 25: 377–387.
65. Petrov H (2010). Trockengewichtsbestimmung mit dem Body Composition Monitor. Eine validierte Methode, um dem wahren Trockengewicht näher zu kommen. *Kompodium Nephrologie* 2: 2–5.
66. Watson PE, Watson ID, Batt RD (1980). Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* 33: 27–39.
67. Bird NJ, Henderson BL, Lui D, Ballinger JR, Peters AM (2003). Indexing Glomerular Filtration Rate to Suit Children. *J Nucl Med* 44: 1037–1043.
68. Goetze JP (2010). Biosynthesis of cardiac natriuretic peptides. *Results Probl Cell Differ* 50: 97–120.
69. McCullough PA, Omland T, Maisel AS (2003). B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 4: 72–80.
70. Schou M, Dalsgaard MK, Clemmesen O, Dawson EA, Yoshiga CC, Nielsen HB, Gustafsson F, Hildebrandt PR, Secher NH (2005). Kidneys extract BNP and NT-proBNP in healthy young men. *J Appl Physiol* 99: 1676–1680.

71. Goetze JP, Jensen G, Moller S, Bendtsen F, Rehfeld JF, Henriksen JH (2006). BNP and N-terminal proBNP are both extracted in the normal kidney. *Eur J Clin Invest* 36: 8–15.
72. Luchner A, Weidemann A, Willenbrock R, Philipp S, Heinicke N, Rambašek M, Mehdorn U, Frankenberger B, Heid IM, Eckardt K, Holmer SR (2010). Improvement of the cardiac marker N-terminal-pro brain natriuretic peptide through adjustment for renal function: a stratified multicenter trial. *Clin Chem Lab Med* 48: 121–128.
73. Prnjavorac B, Abduzaimovic K, Jukic J, Sejdinovic R, Mujaric E, Irejiz N, Hadzovic-Dzuvo A, Jadric R, Causevic A, Semiz S, Begovic T, Malenica M (2011). Use of amino-terminal pro-B type natriuretic peptide as the parameter for long-term monitoring of water overload in patient with chronic kidney diseases. *Med Glas* 8: 116–120.
74. Schellong SM, Wollina U, Unger L, Machetanz J, Stelzner C (2013). Das geschwollene Bein. *Der Internist* 54: 1294–1303.
75. Bockenhauer D (2013). Over- or underfill: not all nephrotic states are created equal. *Pediatr Nephrol* 28: 1153–1156.
76. Humphreys MH, Valentin JP, Qiu C, Ying WZ, Muldowney WP, Gardner DG (1993). Underfill and overflow revisited: mechanisms of nephrotic edema. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 104: 47–60.
77. Cheriex EC, Leunissen KM, Janssen JH, Mooy JM, van Hooff, J P (1989). Echography of the inferior vena cava is a simple and reliable tool for estimation of 'dry weight' in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 4: 563–568.
78. Du Bois D, Du Bois, E F (1989). A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition* 5: 303–313.
79. Haemochrom Diagnostica GmbH. Haemochrom: Chromogene Substrate. <http://www.haemochrom.de/produkte/chromogene-substrate.html>. Eingesehen am 18.10.2014.
80. Jafri L, Kashif W, Tai J, Siddiqui I, Azam I, Shahzad H, Ghani F (2013). B-type natriuretic peptide versus amino terminal pro-B type natriuretic peptide:

- selecting the optimal heart failure marker in patients with impaired kidney function. *BMC Nephrol* 14: 117.
81. Schork A, Woern M, Kalbacher H, Voelter W, Nacken R, Bertog M, Haerteis S, Korbmacher C, Heyne N, Peter A, Häring H, Artunc F (2016). Association of plasminuria with hypervolemia in CKD patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 11: 761–769.
 82. Hung S, Kuo K, Peng C, Wu C, Lien Y, Wang Y, Tarng D (2014). Volume overload correlates with cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 85: 703–709.
 83. Yilmaz Z, Yildirim Y, Oto F, Aydin FY, Aydin E, Kadiroglu AK, Yilmaz ME (2014). Evaluation of volume overload by bioelectrical impedance analysis, NT-proBNP and inferior vena cava diameter in patients with stage 3&4 and 5 chronic kidney disease. *Ren Fail* 36: 495–501.
 84. Caravaca F, Martínez del Viejo, C, Villa J, Martínez Gallardo R, Ferreira F (2011). Hydration status assessment by multi-frequency bioimpedance in patients with advanced chronic kidney disease. *Nefrologia* 31: 537–544.
 85. Titze J, Dahlmann A, Lerchl K, Kopp C, Rakova N, Schroder A, Luft FC (2014). Spooky sodium balance. *Kidney Int* 85: 759–767.
 86. Rakova N, Jüttner K, Dahlmann A, Schröder A, Linz P, Kopp C, Rauh M, Goller U, Beck L, Agureev A, Vassilieva G, Lenkova L, Johannes B, Wabel P, Moissl U, Vienken J, Gerzer R, Eckardt K, Müller DN, Kirsch K, Morukov B, Luft FC, Titze J (2013). Long-term space flight simulation reveals infradian rhythmicity in human Na(+) balance. *Cell Metab* 17: 125–131.
 87. Çelebi Ymanoğlu, Nalan Gökçe, Ymanoğlu A, Parlak İ, Pınar P, Tosun A, Erkuran B, Aydınok G, Torlak F (2015). The role of inferior vena cava diameter in volume status monitoring; the best sonographic measurement method? *Am J Emerg Med* 33: 433–438.
 88. Moreno FL, Hagan AD, Holmen JR, Pryor TA, Strickland RD, Castle CH (1984). Evaluation of size and dynamics of the inferior vena cava as an index of right-sided cardiac function. *Am J Cardiol* 53: 579–585.

89. Akkaya A, Yesilaras M, Aksay E, Sever M, Atilla OD (2013). The interrater reliability of ultrasound imaging of the inferior vena cava performed by emergency residents. *Am J Emerg Med* 31: 1509–1511.
90. Booth J, Pinney J, Davenport A (2010). N-terminal proBNP--marker of cardiac dysfunction, fluid overload, or malnutrition in hemodialysis patients? *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 1036–1040.
91. Tapolyai M, Faludi M, Réti V, Lengvárszky Z, Szarvas T, Fülöp T, Bekő G, Berta K (2013). Volume estimation in dialysis patients: the concordance of brain-type natriuretic peptide measurements and bioimpedance values. *Hemodial Int* 17: 406–412.
92. Akdam H, Ogunc H, Alp A, Ozbek O, Omurlu IK, Yenicerioglu Y, Akar H (2014). Assessment of volume status and arterial stiffness in chronic kidney disease. *Ren Fail* 36: 28–34.
93. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M (1996). Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 27: 347–354.
94. Essig M, Escoubet B, Zuttere D de, Blanchet F, Arnoult F, Dupuis E, Michel C, Mignon F, Mentre F, Clerici C, Vrtovsni F (2008). Cardiovascular remodelling and extracellular fluid excess in early stages of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 23: 239–248.
95. Dhar S, Pressman GS, Subramanian S, Kaul S, Gollamudi S, Bloom EJ, Figueredo VM (2009). Natriuretic peptides and heart failure in the patient with chronic kidney disease: a review of current evidence. *Postgrad Med J* 85: 299–302.
96. Artunc F, Mueller C, Breidthardt T, Twerenbold R, Rettig I, Usta E, Häring H, Friedrich B (2012). Comparison of the diagnostic performance of three natriuretic peptides in hemodialysis patients: which is the appropriate biomarker? *Kidney Blood Press Res* 36: 172–181.
97. Vickery S, Price CP, John RI, Abbas NA, Webb MC, Kempson ME, Lamb EJ (2005). B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis* 46: 610–620.

98. Horii M, Matsumoto T, Uemura S, Sugawara Y, Takitsume A, Ueda T, Nakagawa H, Nishida T, Soeda T, Okayama S, Somekawa S, Ishigami K, Takeda Y, Kawata H, Kawakami R, Saito Y (2013). Prognostic value of B-type natriuretic peptide and its amino-terminal proBNP fragment for cardiovascular events with stratification by renal function. *J Cardiol* 61: 410–416.
99. Zhou W, Ni Z, Yu Z, Shi B, Wang Q (2012). Brain natriuretic peptide is related to carotid plaques and predicts atherosclerosis in pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Eur J Intern Med* 23: 539–544.
100. Yasuda K, Kimura T, Sasaki K, Obi Y, Iio K, Yamato M, Rakugi H, Isaka Y, Hayashi T (2012). Plasma B-type natriuretic peptide level predicts kidney prognosis in patients with predialysis chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 27: 3885–3891.
101. Zachar RM, Skjodt K, Marcussen N, Walter S, Toft A, Nielsen MR, Jensen BL, Svenningsen P (2015). The Epithelial Sodium Channel gamma-Subunit Is Processed Proteolytically in Human Kidney. *J Am Soc Nephrol* 26: 95–106.
102. Stæhr M, Buhl KB, Andersen RF, Svenningsen P, Nielsen F, Hinrichs GR, Bistrup C, Jensen BL (2015). Aberrant glomerular filtration of urokinase-plasminogen activator in nephrotic syndrome leads to amiloride-sensitive plasminogen activation in urine. *Am J Physiol Renal Physiol* 309: F235-241.
103. Vaziri ND, Gonzales EC, Shayestehfar B, Barton CH (1994). Plasma levels and urinary excretion of fibrinolytic and protease inhibitory proteins in nephrotic syndrome. *J Lab Clin Med* 124: 118–124.
104. Nacken R, Artunc F, Bertog M, Haerteis S, Korbmacher C (2013). Protease inhibitors in nephrotic urine may prevent proteolytic activation of the epithelial sodium channel (ENaC) by urinary proteases. *Acta Physiol: Supplement* 694 :P085.
105. Hung S, Lai Y, Kuo K, Tarng D (2015). Volume overload and adverse outcomes in chronic kidney disease: clinical observational and animal studies. *J Am Heart Assoc* 4

106. Tsai Y, Tsai J, Chen S, Chiu Y, Hwang S, Hung C, Chen T, Kuo M, Chen H (2014). Association of fluid overload with kidney disease progression in advanced CKD: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 63: 68–75.
107. Tsai Y, Tsai J, Chiu Y, Kuo H, Chen S, Hwang S, Chen T, Kuo M, Chen H (2013). Is fluid overload more important than diabetes in renal progression in late chronic kidney disease? *PLoS ONE* 8: e82566.
108. Georgianos PI, Sarafidis PA, Liakopoulos V (2015). Arterial Stiffness: A Novel Risk Factor for Kidney Injury Progression? *Am J Hypertens* 28: 958–965.
109. Zandi-Nejad K, Eddy AA, Glassock RJ, Brenner BM (2004). Why is proteinuria an ominous biomarker of progressive kidney disease? *Kidney Int Suppl*: S76-89.
110. Tudpor K, Laínez S, Kwakernaak AJ, Kovalevskaya NV, Verkaart S, van Genesen S, van der Kemp, Annemiete, Navis G, Bindels, René J M, Hoenderop, Joost G J (2012). Urinary plasmin inhibits TRPV5 in nephrotic-range proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 23: 1824–1834.
111. Rossier BC (2014). Epithelial sodium channel (ENaC) and the control of blood pressure. *Curr Opin Pharmacol* 15: 33–46.
112. Oxlund CS, Buhl KB, Jacobsen IA, Hansen MR, Gram J, Henriksen JE, Schousboe K, Tarnow L, Jensen BL (2014). Amiloride lowers blood pressure and attenuates urine plasminogen activation in patients with treatment-resistant hypertension. *J Am Soc Hypertens* 8: 872–881.
113. Vassalli JD, Belin D (1987). Amiloride selectively inhibits the urokinase-type plasminogen activator. *FEBS Lett* 214: 187–191.
114. Hayata M, Kakizoe Y, Uchimura K, Morinaga J, Yamazoe R, Mizumoto T, Onoue T, Ueda M, Shiraishi N, Adachi M, Miyoshi T, Sakai Y, Tomita K, Kitamura K (2012). Effect of a serine protease inhibitor on the progression of chronic renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 303: F1126-1135.
115. Uchimura K, Kakizoe Y, Onoue T, Hayata M, Morinaga J, Yamazoe R, Ueda M, Mizumoto T, Adachi M, Miyoshi T, Shiraishi N, Sakai Y, Tomita K, Kitamura K (2012). In vivo contribution of serine proteases to the proteolytic

- activation of γ ENaC in aldosterone-infused rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 303: F939-943.
116. Maekawa A, Kakizoe Y, Miyoshi T, Wakida N, Ko T, Shiraishi N, Adachi M, Tomita K, Kitamura K (2009). Camostat mesilate inhibits prostatic activity and reduces blood pressure and renal injury in salt-sensitive hypertension. *J Hypertens* 27: 181–189.
117. Matsubara M, Taguma Y, Kurosawa K, Hotta O, Suzuki K, Futaki G (1989). Effect of camostat mesilate on heavy proteinuria in various nephropathies. *Clin Nephrol* 32: 119–123.
118. Onbe T, Makino H, Kumagai I, Haramoto T, Murakami K, Ota Z (1991). Effect of proteinase inhibitor camostat mesilate on nephrotic syndrome with diabetic nephropathy. *J Diabet Complications* 5: 167–168.
119. Velasco N, Chamney P, Wabel P, Moissl U, Imtiaz T, Spalding E, McGregor M, Innes A, MacKay I, Patel R, Jardine A (2012). Optimal fluid control can normalize cardiovascular risk markers and limit left ventricular hypertrophy in thrice weekly dialysis patients. *Hemodial Int* 16: 465–472.
120. Rhee EP, Souza A, Farrell L, Pollak MR, Lewis GD, Steele, David J R, Thadhani R, Clish CB, Greka A, Gerszten RE (2010). Metabolite profiling identifies markers of uremia. *J Am Soc Nephrol* 21: 1041–1051.
121. Marcelli D, Usvyat LA, Kotanko P, Bayh I, Canaud B, Etter M, Gatti E, Grassmann A, Wang Y, Marelli C, Scatizzi L, Stopper A, van der Sande, Frank M, Kooman J (2015). Body Composition and Survival in Dialysis Patients: Results from an International Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 10: 1192–1200.
122. Yongsiri S, Thammakumpee J, Prongnamchai S, Dinchuthai P, Chueansuwan R, Tangjaturonrasme S, Chaivanit P (2014). The association between bioimpedance analysis and quality of life in pre-dialysis stage 5 chronic kidney disease, hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *J Med Assoc Thai* 97: 293–299.

VII Veröffentlichungen

Ergebnisse dieser Arbeit wurden bereits unter folgenden Titeln veröffentlicht:

Poster:

Erfassung des Volumenstatus bei ambulanten Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mithilfe des Body Composition Monitors (BCM). Schork A, Artunc F. Kongress für Nephrologie 2013, 5. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, 5. – 8. Oktober 2013, Berlin.

Plasminurie assoziiert mit Überwässerung und Progression bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung. Schork A, Ristau J, Artunc F. Kongress für Nephrologie 2014, 6. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, 6. – 9. September 2014, Berlin.

Plasma-Kallikrein aktiviert den epithelialen Natriumkanal (ENaC) und findet sich in aktiver Form im Urin von Patienten mit proteinurischer Nierenerkrankung. Schork A, Wörn M, Haerteis S, Nacken R, Korbmacher C, Artunc F. Kongress für Nephrologie 2015, 7. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, 12. – 15. September 2015, Berlin.

Paper:

Association of plasminuria with hypervolemia in CKD patients (2016). Schork A, Woern M, Kalbacher H, Voelter W, Nacken R, Bertog M, Haerteis S, Korbmacher C, Heyne N, Peter A, Häring H-U, Artunc F. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 11: 761-769.

VIII Anhang

ANHANG A	CASE REPORT FORM.....	XXVII
ANHANG B	AUFKLÄRUNGSTEXT	XXIX
ANHANG C	EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG	XXX

Anhang A Case Report Form

Case Report Form	BCM-Studie
Datum der Studienteilnahme:
Datum des Einverständnisses:
Zugewiesene Nummer:
Geschlecht:	<input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> w
Alter: Jahre
Größe: cm
Gewicht: kg
Diagnosen:
Medikamente:
Blutdruck: mm Hg mm Hg
Plasma-Kreatinin-Konzentration: mg/dl
MDRD-GFR: ml/min/1,73m ²

<u>Daten der BCM-Messung</u>	Q=	Q=
Überwässerung (OH)l %ECWl %ECW
Gesamtkörperwasser (TBW) ll
Extracelluläres Wasser (ECW) ll
Intracelluläres Wasser (ICW) ll
Verhältnis ECW/ICW
BMI kg/m ²kg/m ²
Lean Tissue Index (LTI) kg/m ²kg/m ²
Fat Tissue Index (FTI) kg/m ²kg/m ²
Muskelmasse (LTM)kg %kg %
Lipidmasse (FAT)kg %kg %
Körperfettmasse (ATM) kgkg
Aktive Körperzellmasse (BCM) kgkg

Labordaten

S-Aldosteron-Konz. pg/ml
P-Reninaktivität ng Ang l/ml/h
Aldosteron/Renin-Quotient
P-NT-pro-BNP-Konzentration ng/l
P-Na-Konzentration mmol/l
P-K-Konzentration mmol/l
<input type="checkbox"/> Sammelurin:	
- U-Natrium-Ausscheidung mmol/24 h
- U-Kalium-Ausscheidung mmol/24 h
- U-Kreatinin-Ausscheidung mg/24 h
<input type="checkbox"/> Spontanurin:	
- U-Na/Urin-K-Quotient	$\frac{\text{mmol/l}}{\text{mmol/l}} = \dots\dots\dots$
- U-Kreatinin-Konzentration mg/dl

klinische Untersuchung

Ödeme:

Sonographie

Aszites:

Pleuraerguss:

V. cava inferior:

Bemerkungen am Pat.:

Anhang B Aufklärungstext**Universitätsklinikum Tübingen****Medizinische Klinik****Abt. Innere Medizin IV**

Ärztlicher Direktor

Prof. Dr. med. Hans-Ulrich Häring

Otfried-Müller-Straße 10

72076 Tübingen

OA PD Dr. F. Artunc: (07071) 29-82711

Studie zur Anwendung des Fresenius-Body Composition Monitors (BCM) bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und arterieller Hypertonie

Lieber Patient,

wir möchten Sie hiermit fragen, ob Sie an der Teilnahme an einer Studie zur Messung der Körperzusammensetzung bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung oder Bluthochdruck interessiert sind (geplante Patientenzahl 250).

Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und/oder Bluthochdruck ändert sich die Körperzusammensetzung, obwohl dies äußerlich anhand der Körpergröße, dem Gewicht oder der Statur oft nicht sichtbar ist. Bei vielen Patienten kommt es zu einem Verlust ihrer Muskel- und Fettzellmasse, was durch eine Zunahme des Salz- und Wasserbestands verdeckt wird. Die genaue Körperzusammensetzung kann nun mit Hilfe eines durch die Fa. Fresenius entwickelten Geräts exakt und ohne Eingriff über die Haut gemessen werden. Dabei werden niederfrequente Ströme verwendet, die nicht verspürt werden. Die Messung findet auf einer Liege statt und dauert 2 x 1 min, dabei müssen Sie nur die rechte Hand und den rechten Fuß freimachen. Nebenwirkungen sind keine bekannt. Das Gerät wird in unserem Haus bereits bei Dialysepatienten routinemäßig eingesetzt, es trägt eine CE-Kennzeichnung und wird seiner Zweckbestimmung entsprechend eingesetzt.

Zusätzlich wollen wir Blutproben (max. 20 ml) zur Untersuchung von Laborwerten abnehmen, anhand derer wir Veränderungen des Salz- und Wasserbestands ablesen können, insbesondere einen Salzüberschuss. Dazu wollen wir die Reninaktivität, die Aldosteron- und NT-pro-BNP-Konzentration sowie die Salzausscheidung im Urin messen. Die Abnahme dieser Proben geschieht während der ohnehin routinemäßig erforderlichen Blutentnahme, eine separate Punktion ist nicht erforderlich.

Durch Ihre Teilnahme an der Studie erhalten Sie eine Diagnostik bzgl. Ihrer aktuellen Körperzusammensetzung, was zur Steuerung Ihrer Therapie (bsp.weise mit Diuretika) herangezogen werden kann.

Es ist mit keinem Nachteil oder Risiko zu rechnen, da keine studienbedingte Gabe eines Medikaments erfolgt.

Die Studienteilnahme ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufen werden.

Fragen /Notizen:

Anhang C Einwilligungserklärung



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
TÜBINGEN

Universitätsklinikum Tübingen

Medizinische Klinik

Abt. Innere Medizin IV

Ärztlicher Direktor

Prof. Dr. med. Hans-Ulrich Häring

Otfried-Müller-Straße 10

72076 Tübingen

OA PD Dr. Artunc (07071) 29-82711

Studie zur Anwendung des Fresenius-Body Composition Monitors (BCM) bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und arterieller Hypertonie

Vor- und Zuname:.....

Geburtsdatum:.....

Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme

Hiermit bekenne ich mein Einverständnis freiwillig an einer Studie zur Bestimmung der Körperzusammensetzung teilzunehmen. Über das Studienziel sowie über den geplanten Untersuchungsablauf bin ich sowohl in mündlicher wie in schriftlicher Form aufgeklärt worden. Ich habe die Informationen für den Patienten gelesen, verstanden und deren Inhalt zur Kenntnis genommen; weitere Fragen meinerseits wurden mir beantwortet.

Die Studienteilnahme ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angaben von Gründen und ohne Nachteile für die weitere Behandlung widerrufen werden. Die erhobenen Daten unterliegen dem Arztgeheimnis und dürfen nur in anonymisierter Form ausgewertet werden.

Ort, Datum

Unterschrift Prüfarzt

Ort, Datum

Unterschrift Patient

Information zum Datenschutz

Ihre im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung erhobenen Daten werden vertraulich behandelt und ausschließlich in verschlüsselter Form weitergegeben, es sei denn, die gesetzlichen Vorschriften stehen dem entgegen. Die Aufzeichnung der im Rahmen dieser wissenschaftlichen Untersuchung erhobenen Daten erfolgt zunächst in den Originalunterlagen -Ihrer Krankenakte, in die Ihr Arzt auch bisher alle Befunde eingetragen hat. Die für die wissenschaftliche Untersuchung wichtigen Daten werden in verschlüsselter (pseudonymisiert, ohne Namensnennung) Form in einen gesonderten Dokumentationsbogen eingetragen.

Die Zuordnung der verschlüsselten Daten zu Ihrer Person ist nur anhand einer Patientenliste möglich, die in einem verschlossenen Schrank, getrennt von den Studienunterlagen aufbewahrt wird und nur dem Studienleiter und dem Ärztlichen Direktor der Abteilung zugänglich ist. Die Daten werden für die Dauer von 10 Jahren in verschließbaren Schränken aufbewahrt.

Einwilligungserklärung zur Verwendung der Daten

Ich erkläre mich der Verwendung der im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten in der oben beschriebenen Weise einverstanden. Ich kann jeder Zeit meine Daten beim Studienleiter einsehen. Bei meinem Rücktritt aus der Studie werden die bis dahin erhobenen Daten nicht vernichtet.

Ort, Datum

Unterschrift Prüfarzt

Ort, Datum

Unterschrift Patient

IX Erklärung zum Eigenanteil

Diese Promotionsarbeit wurde in der Abteilung Innere Medizin IV der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Ferruh Artunc durchgeführt.

Die Konzeption der Studie und die Erstellung des Prüfplans zur Genehmigung der Durchführung durch die Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen und Universitätsklinik Tübingen erfolgten durch Herrn Prof. Dr. Ferruh Artunc.

Die Rekrutierung der Patienten und Probanden, die Durchführung sämtlicher klinischen Untersuchungen und die Dokumentation aller Patientendaten erfolgten eigenständig durch mich.

Die laborchemischen Messungen von Gesamt-Eiweiß, Kreatinin, Natrium und Kalium im Urin sowie die ELISAs und die Aktivitätsmessungen der Serinproteasen im Urin wurden von mir eigenständig durchgeführt. Die Radioimmunologischen Assays zur Messung der Aldosteron-Konzentration und der Renin-Aktivität wurden von Frau Antje Raiser, MTA des Nephrologischen Labors, durchgeführt. Die Bedienung der Geräte des Zentrallabors für die Messungen von NT-pro-BNP, Gesamt-Eiweiß und Albumin im Plasma sowie Albumin, IgG und Alpha-1-Mikroglobulin im Urin erfolgte durch Mitarbeiter des Zentrallabors nach Vorbereitung der Proben durch mich.

Die statistische Auswertung erfolgte in Absprache mit Herrn Prof. Dr. Artunc und nach Beratung durch das Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie eigenständig durch mich.

Ich versichere, dass ich das vorliegende Manuskript selbständig verfasst habe und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet habe.

Tübingen, den 12.11.2015

X Danksagung

Ich danke besonders allen Patienten und Probanden, die an dieser Studie teilgenommen haben, und wünsche ihnen für ihre Gesundheit alles Gute.

Herzlichen Dank an meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. Ferruh Artunc für die jederzeit umfassende Betreuung und Ansprechbereitschaft, die Konzeption der Studie, die Motivation durch immer wieder neue konstruktive Ideen und Lösungsvorschläge und die Einführung in die Welt in der medizinischen Forschung.

Mein Dank gilt dem ärztlichen Direktor der Abteilung Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Hans-Ulrich Häring, dem Leiter Herrn PD Dr. Nils Heyne und allen Mitarbeitern der Sektion für Nieren- und Hochdruckkrankheiten für die Ermöglichung und Unterstützung der Durchführung dieser Studie. Darüber hinaus danke ich Frau Dr. Sandra Rüb für die Unterstützung bei der Rekrutierung der Patienten und der Durchführung der klinischen Untersuchungen.

Ich danke den Mitarbeiterinnen der nephrologischen Labore Frau Antje Raiser für die Durchführung der radioimmunologischen Assays und Frau Andrea Janessa für die Unterstützung bei der Durchführung von Laborarbeiten. Vielen Dank an den ärztlichen Leiter Herrn Prof. Dr. Andreas Peter und alle Mitarbeiter des Zentrallabors der Universitätsklinik Tübingen für die Ermöglichung und Hilfe bei der Durchführung der Messungen an den Geräten des Zentrallabors. Ich danke Herrn Prof. Dr. Hubert Kalbacher und seiner Arbeitsgruppe für die Erlaubnis, Messungen an Geräten in seinem Labor durchzuführen.

Mein Dank gilt Herrn Dr. Gunnar Blumenstock vom Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie und Herrn Dr. Robert Wagner für die Beratungen bei den statistischen Auswertungen. Vielen Dank an Bernhard Bohnert und Ute Schork für das Korrekturlesen meiner Dissertationsschrift.

Vielen Dank an alle Mitglieder der Arbeitsgruppe zur Nierenphysiologie für die Kollegialität und gegenseitige Unterstützung bei unseren Forschungsarbeiten.

Ich danke besonders meinem Freund Sandro Katz und meiner Familie für ihre Geduld und Unterstützung während der Durchführung meiner Doktorarbeit und meines gesamten Studiums.