

**Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik  
Tübingen**

**Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H.-U. Häring**

**Sektion Nieren- und Hochdruckerkrankungen**

**Kommissarische Leitung: Professor Dr. S. Wolf**

**Urämische Kardiomyopathie  
und der Einfluss der Hämodialyse**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Ulrike Katrin Valina**

**aus**

**Stuttgart**

**2011**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Frau Professor Dr. S. Wolf
2. Berichterstatter: Professor Dr. B. Mühlbauer

Meiner Großmutter  
Lore Pfister

# Inhaltsverzeichnis

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>Einleitung</b>   | <b>7</b>  |
| 1.1      | Zielsetzung   | 7         |
| 1.2      | Chronische Niereninsuffizienz                                   | 7         |
| 1.3      | Urämie  | 8         |
| 1.4      | Urämische Kardiomyopathie                                       | 9         |
| 1.4.1    | Linksventrikuläre Hypertrophie und Linksventrikuläre Dilatation | 9         |
| 1.4.2    | Ischämische Herzerkrankungen                                    | 11        |
| 1.5      | Renale Anämie und EPO   | 12        |
| 1.6      | Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS)                      | 13        |
| 1.7      | Sekundärer Hyperparathyreoidismus                               | 14        |
| 1.8      | Diagnostische Verfahren   | 15        |
| 1.8.1    | Impedanzkardiographie   | 15        |
| 1.8.2    | Magnetresonanztomographie (MRT)                                 | 16        |
| <b>2</b> | <b>Material und Methoden</b>                                    | <b>17</b> |
| 2.1      | Patientenkollektiv  | 17        |
| 2.1.1    | Einschlusskriterien   | 17        |
| 2.1.2    | Ausschlusskriterien   | 17        |
| 2.1.3    | Kontraindikationen  | 17        |
| 2.1.4    | Patientencharakteristika  | 18        |
| 2.2      | Studienentwurf und Versuchsablauf                               | 18        |
| 2.2.1    | EKG   | 19        |
| 2.2.2    | Blutentnahme  | 19        |
| 2.2.2.1  | Anämiediagnostik und Erythropoese                               | 19        |
| 2.2.2.2  | Atherosklerose  | 19        |
| 2.2.2.3  | Sekundärer Hyperparathyreoidismus                               | 19        |
| 2.2.2.4  | Entzündungsgeschehen  | 20        |
| 2.2.2.5  | Weitere Blutuntersuchungen                                      | 20        |
| 2.2.2.6  | RAAS und EPO  | 20        |
| 2.2.2.7  | Zweite Blutentnahme nach Hämodialyse                            | 20        |
| 2.2.3    | MRT-Untersuchung  | 21        |
| 2.2.3.1  | Analyse der Herzfunktion  | 21        |
| 2.2.3.2  | Analyse der Klappenfunktion                                     | 22        |
| 2.2.3.3  | Aufnahmen nach Kontrastmittelinjektion                          | 22        |
| 2.2.3.4  | Untersuchungsablauf nach Hämodialyse                            | 23        |
| 2.2.3.5  | MRT-Auswertung  | 23        |
| 2.2.4    | Hämodialyse   | 24        |
| 2.2.5    | Impedanzkardiographie   | 24        |
| 2.2.5.1  | Messprinzip   | 25        |
| 2.2.5.2  | Untersuchungsablauf   | 25        |
| 2.2.5.3  | Beschreibung der Kurvenpunkte                                   | 27        |
| 2.2.5.4  | Gemessene Werte   | 28        |
| 2.2.5.5  | Cardioscreen Messgerät  | 28        |
| 2.2.5.6  | Auswertung der Impedanzwerte                                    | 28        |
| 2.3      | statistische Auswertung   | 30        |
| 2.3.1    | Auswertung aller Messungen mit zwei Messzeitpunkten             | 31        |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| 2.3.2    | Korrelierte Werte.....                                       | 31        |
| 2.3.3    | Korrektur des Alpha-Fehlers .....                            | 32        |
| <b>3</b> | <b>Ergebnisse.....</b>                                       | <b>32</b> |
| 3.1      | Labor.....   | 32        |
| 3.1.1    | Anämie.....  | 32        |
| 3.1.2    | Erythropoietin.....  | 33        |
| 3.1.2.1  | Erythropoietin- Mittelwerte .....                            | 33        |
| 3.1.2.2  | Erythropoietin – Differenz 2-1 .....                         | 34        |
| 3.1.2.3  | Erythropoietin - Spitzen .....                               | 35        |
| 3.1.2.4  | Erythropoietin und Herzmasse.....                            | 36        |
| 3.1.2.5  | Erythropoietin – Einfluss intradialysaler EPO-Therapie ..... | 37        |
| 3.1.3    | Atherosklerose.....  | 38        |
| 3.1.3.1  | Begünstigende Blutwerte und weitere Risikofaktoren.....      | 38        |
| 3.1.3.2  | Atherosklerose-Parameter und Ischämiebefund im MRT ....      | 39        |
| 3.1.4    | Sekundärer Hyperparathyreoidismus.....                       | 41        |
| 3.1.4.1  | Sekundärer Hyperparathyreoidismus - Wertetabellen .....      | 41        |
| 3.1.4.2  | Sekundärer Hyperparathyreoidismus und Herzmasse .....        | 42        |
| 3.1.5    | Entzündung.....  | 43        |
| 3.1.5.1  | Entzündung – Wertetabellen.....                              | 43        |
| 3.1.5.2  | Entzündung und Herzmasse.....                                | 44        |
| 3.1.5.3  | Entzündung und LVH.....                                      | 45        |
| 3.1.6    | Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS) .....             | 47        |
| 3.1.6.1  | RAAS - Wertetabellen.....                                    | 47        |
| 3.1.6.2  | RAAS – Differenz Zeitpunkt 2-1 .....                         | 47        |
| 3.1.6.3  | RAAS, Herzmasse und Medikation.....                          | 49        |
| 3.1.6.4  | Auswirkungen der Medikation.....                             | 50        |
| 3.1.6.5  | RAAS und Herzmasse .....                                     | 52        |
| 3.1.6.6  | Aldosteron und Dialysejahre .....                            | 53        |
| 3.1.7    | Diabetes, Myokardischämien, LVH und MRT-Volumetrie .....     | 54        |
| 3.1.7.1  | Diabetes und Ischämie .....                                  | 54        |
| 3.1.7.2  | Diabetes und Herzmasse.....                                  | 55        |
| 3.1.7.3  | HbA1c und Ischämie.....                                      | 55        |
| 3.1.7.4  | HbA1c und Herzmasse .....                                    | 56        |
| 3.2      | MRT .....  | 57        |
| 3.2.1    | MRT-Befunde.....   | 57        |
| 3.2.2    | Herzmasse.....   | 58        |
| 3.2.2.1  | Herzmasse – Differenz Zeitpunkt 2-1 .....                    | 58        |
| 3.2.3    | MRT- Volumetrie.....   | 60        |
| 3.2.3.1  | MRT-Volumetrie – Differenz Zeitpunkt 2-1.....                | 61        |
| 3.2.4    | MRT-Volumetrie und Herzmasse.....                            | 62        |
| 3.3      | Impedanz .....   | 65        |
| 3.3.1    | Qualität der Messung.....                                    | 65        |
| 3.3.2    | Impedanzvolumetrie – Differenzen Zeitpunkt 2-1.....          | 65        |
| 3.4      | Vergleich MRT und Impedanz.....                              | 67        |
| <b>4</b> | <b>Diskussion.....</b>                                       | <b>68</b> |
| 4.1      | Labor.....   | 68        |
| 4.1.1    | Anämie.....  | 68        |
| 4.1.2    | Erythropoietin.....  | 69        |

|          |   |            |
|----------|---|------------|
| 4.1.2.1  | Postdialysale EPO-Spitzen .....                             | 71         |
| 4.1.2.2  | EPO-Ersatztherapie und Myokardmasse.....                    | 74         |
| 4.1.3    | Atherosklerose .....  | 74         |
| 4.1.3.1  | Risikoprofil für die Atherosklerose .....                   | 74         |
| 4.1.3.2  | Atherosklerose-Parameter und MRT .....                      | 75         |
| 4.1.4    | sekundärer Hyperparathyreoidismus .....                     | 76         |
| 4.1.5    | Entzündung.....   | 78         |
| 4.1.5.1  | Leukozyten und Herzmasse .....                              | 79         |
| 4.1.5.2  | Fibrinogen und Herzmasse.....                               | 79         |
| 4.1.5.3  | CRP und LVH .....   | 79         |
| 4.1.6    | RAAS .....  | 80         |
| 4.1.6.1  | Renin, Aldosteron und ACE – Differenzen Zeitpunkt 2-1 ..... | 81         |
| 4.1.6.2  | Auswirkung der Medikation.....                              | 82         |
| 4.1.6.3  | RAAS und Herzmasse .....                                    | 83         |
| 4.1.6.4  | Aldosteron und Dialysejahre .....                           | 83         |
| 4.1.7    | Diabetes.....   | 84         |
| 4.1.7.1  | Diabetes und Myokardischämie .....                          | 84         |
| 4.1.7.2  | Diabetes und Herzmasse.....                                 | 85         |
| 4.1.7.3  | HbA1c und Myokardischämie .....                             | 86         |
| 4.1.7.4  | HbA1c und Herzmasse .....                                   | 86         |
| 4.1.7.5  | HbA1c und Volumetrie .....                                  | 86         |
| 4.2      | MRT .....   | 87         |
| 4.2.1    | Herzmasse.....  | 89         |
| 4.2.1.1  | Herzmasse - Differenz Zeitpunkt 2-1 .....                   | 90         |
| 4.2.2    | MRT-Volumetrie.....   | 91         |
| 4.2.2.1  | MRT-Volumetrie – Differenz Zeitpunkt 2-1.....               | 94         |
| 4.2.3    | MRT-Volumetrie und Herzmasse.....                           | 95         |
| 4.3      | Impedanz .....  | 96         |
| 4.3.1    | Impedanzvolumetrie – der Parameter „gut“ .....              | 97         |
| 4.3.2    | Impedanzvolumetrie – Differenz Zeitpunkt 2-1 .....          | 97         |
| 4.3.3    | MRT und Impedanz im Vergleich.....                          | 99         |
| <b>5</b> | <b>Zusammenfassung.....</b>                                 | <b>100</b> |
| <b>6</b> | <b>Anhang.....</b>  | <b>106</b> |
| 6.1      | Literaturverzeichnis .....                                  | 108        |
| 6.2      | Abkürzungen .....   | 116        |
| 6.3      | Tabellenverzeichnis .....                                   | 119        |
| 6.4      | Abbildungsverzeichnis .....                                 | 120        |
| 6.5      | Danksagung.....   | 121        |
| 6.6      | Lebenslauf .....  | 122        |

# Einleitung

## 1.1 Zielsetzung

Ziel dieser Studie ist die Beurteilung der kardiovaskulären Belastung chronisch niereninsuffizienter Hämodialysepatienten. Dabei soll im Besonderen auf die urämische Kardiomyopathie eingegangen werden, einem Krankheitsbild multifaktorieller Genese.

Hintergrund hierzu bilden die hohen Mortalitäts- und Morbiditätsraten von Hämodialysepatienten. So liegt in der Datenerhebung von Goodkin et al. die 1-Jahres-Überlebensrate in Europa zwischen den Jahren 1998-2000 bei 15,6% [1]. Etwa 40% der Todesfälle bei Dialysepatienten sind durch kardiovaskuläre Erkrankungen verursacht [2].

Zur Charakterisierung der urämischen Kardiomyopathie werden Messungen an 32 Hämodialysepatienten vor und nach Dialyse durchgeführt. Für nähere Erkenntnisse über das Krankheitsbild werden Daten aus Blutuntersuchungen, MRT und Impedanzkardiographie erhoben. Damit sollen offene Fragen zum Einfluss der Hämodialyse, Pathophysiologie, Risikoprofil, Herzmorphologie und Herzfunktion bearbeitet werden. Einen hohen Stellenwert hat die Diagnostik der linksventrikulären Herzfunktion, die mittels einer 2-zeitigen MRT-Untersuchung und einer interdialysalen Impedanzkardiographie gemessen wird.

## 1.2 Chronische Niereninsuffizienz

Hauptursache der chronischen Niereninsuffizienz in Deutschland ist der Diabetes mellitus vor anderen Ursachen wie arterielle Hypertonie, primären und sekundären Glomerulonephritiden inklusive Vaskulitiden, interstitiellen Nephritiden, zystischen Nierenerkrankungen und neoplastischen Erkrankungen [3].

Die chronische Niereninsuffizienz lässt sich laut National Kidney Foundation in die Stadien I-V nach klinischen Symptomen und der glomerulären Filtrationsrate

(GFR; Kreatinin-Clearance 125 ml/min = 100%) einteilen (siehe Tabelle 31 im Anhang).

Einerseits lässt sich das Fortschreiten der Niereninsuffizienz durch eine glomeruläre Hyperfiltration und eine daraus resultierende progrediente Glomerulosklerose erklären. Andererseits führt eine zunehmende interstitielle Fibrosierung zu einer Tubulusatrophie und damit zu einer sinkenden GFR [2].

### **1.3 Urämie**

Die terminale Niereninsuffizienz, bzw. Urämie entspricht hiernach dem Stadium V der chronischen Niereninsuffizienz (GFR < 15%). Durch die Urämie wird neben anderen Organsystemen das Herz- und Kreislaufsystem geschädigt. Die urämischen Folgeerscheinungen sind unter anderem bedingt durch die in der Phase der Urämie anfallenden Urämietoxine. Zu den Urämietoxinen gehören alle Stoffe, die bei terminaler Niereninsuffizienz renal nicht mehr filtriert werden können. Hierunter fallen Abbauprodukte des Protein-, Aminosäure- (Kreatinin, Harnstoff) und des Nukleinsäurestoffwechsels. Eine erhöhte Konzentration dieser Urämietoxine führt zu den typischen Urämiesymptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Polyneuropathie.

Urämietoxine stellen einen Risikofaktor für die Atherogenese dar, indem sie die NO-Synthese hemmen [2, 4]. Insbesondere Parathormon zeigt eine neurale, kardiale, hämatopoetische und immunologische Toxizität. Diese wird durch die PTH-getriggerte intrazelluläre Kalziumanreicherung verursacht [5]. Störungen des Wasser-, Elektrolyt-, und Säure-Basen-Haushalts belasten ebenfalls das Herz-Kreislauf-System.

Die Behandlung der terminalen Niereninsuffizienz besteht aus einer Nierenersatztherapie. Dazu gehört die Hämodialyse, Hämofiltration, die Peritonealdialyse (CAPD, APD), oder die Nierentransplantation.



## **1.4 Urämische Kardiomyopathie**

Die vorliegende Studie befasst sich primär mit den Folgen der Urämie und kontinuierlichen Hämodialyse auf das kardiovaskuläre System. Daher soll im Folgenden speziell darauf eingegangen werden.

Unter Hämodialyse liegt die Prävalenz einer Herzinsuffizienz bei 50%. Die jährliche Zahl der Krankenhausaufenthalte bei Hämodialysepatienten aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse liegt bei 0,4 Einweisungen pro Patient [3]. Die urämische Kardiomyopathie umfasst das Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie (LVH), einer linksventrikulären Dilatation, einer reduzierten systolischen Funktion oder einer ischämischen Herzerkrankung [6]. Auslöser der urämischen Kardiomyopathie ist eine verringerte Compliance des Myokards infolge chronischer Niereninsuffizienz [2].

### **1.4.1 Linksventrikuläre Hypertrophie und Linksventrikuläre Dilatation**

Hypertonie und linksventrikuläre Hypertrophie sind laut US Renal Data System die Haupttodesursache von Hämodialysepatienten [7].

Das Entstehen einer LVH ist multifaktoriell bedingt. Sie ist grundsätzlich die Folge chronisch hoher Druck- und Volumenbelastungen und neurohumoraler Anpassungsmechanismen an die chronische Niereninsuffizienz (RAAS) [8, 9].

Die Volumenbelastung entwickelt sich aus einer hyperkinetischen Zirkulation durch Anämie, einer arteriovenösen Fistel oder einer Überwässerung. Die Druckbelastung ergibt sich primär aus einer veränderten Geometrie großer Arterien zum Beispiel durch Atherosklerose [9]. Weitere Ursachen für eine LVH können eine metabolische Azidose, erhöhter oxidativer Stress, sekundärer Hyperparathyreoidismus und ein erhöhter Sympathikotonus darstellen [10].

Die klinische Symptomatik der LVH richtet sich nach dem Ausmaß der diastolischen Dysfunktion. Sie äußert sich in Hypotension und pulmonalem Ödem, bereits bei geringen Volumenschwankungen [11]. Die LVH ist ein unabhängiger

Risikofaktor für Arrhythmien, plötzlichen Herztod, Herzinsuffizienz und Myokardischämien [8, 9].

Bei der LVH muss zwischen einer konzentrischen und einer exzentrischen Hypertrophie unterschieden werden. Durch eine chronisch erhöhte Druckbelastung des linken Herzens, zum Beispiel durch arterielle Hypertonie, kommt es zu einer konzentrischen LVH. Die exzentrische LVH ist Folge einer chronischen Volumenbelastung, beispielsweise durch Natrium- und Wasserretention bei Niereninsuffizienz, oder durch eine Anämie.

Eine weitere Erklärung für die Entwicklung einer LVH ist die „Kardiomyozyten-Kapillaren-Mismatch-Theorie“. Die Kardiomyozyten werden ungenügend mit Sauerstoff versorgt. Kompensatorisch entwickelt sich ein erhöhtes Cardiac Output (CO), das sich wiederum durch eine Tachykardie und ein erhöhtes Schlagvolumen (SV) äußert. Dabei ist die Gefahr von Arrhythmien und einem plötzlichen Herztod vergrößert. Die Tachykardie verkürzt die Diastole in der Herzaktion. In der Diastole wird das Myokard mit Sauerstoff beliefert - es resultiert folglich eine Sauerstoffminderversorgung.

Durch eine Anämiekorrektur lässt sich dieser circulus vitiosus unterbrechen. Zusätzlich konnten durch den Einsatz einer Tripel-Therapie mit einem ACE-Hemmer, AT-Rezeptoren-Blocker (Suppression des RAAS) und einem Betablocker (Inhibierung des Sympathikotonus) eine Regression der LVH erzielt werden [10]. In einer weiteren Studie wurde der Effekt einer konsequenten Volumenkontrolle durch Ultrafiltration diskutiert und als wichtiger Faktor zur Prävention und Regression der LVH erachtet [12].

Die dilatative Kardiomyopathie ist verursacht durch einen ischämischen oder auch toxischen (Urämie) Verlust an Herzmuskelzellen. Daraus resultiert eine verringerte systolische Herzfunktionsleistung. Kompensatorisch hypertrophieren die gesunden Kardiomyozyten und es entwickelt sich eine exzentrische LVH [2].

## 1.4.2 Ischämische Herzerkrankungen

Die ischämischen Ereignisse bei Hämodialysepatienten können sowohl atherosklerotischer, als auch nicht atherosklerotischer Genese sein [2].

Zu den bekannten Atheroskleroserisiken wie Rauchen, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie u.a. zählen im Falle einer chronischen Niereninsuffizienz auch Störungen des Fettstoffwechsels, Hyperhomozysteinämie, Hyperinsulinismus, Hemmung der NO-Synthese durch Urämitoxine, AGE-Produkte (Advanced Glycosylation Endproducts, nicht enzymatisch glykolysierte Proteine) und Komplementaktivierung hinzu.

Die erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein ischämisches Ereignis und die verringerte Hypoxietoleranz des Myokards in der Urämie ist durch mehrere Faktoren bedingt [13]. Mitverantwortlich hierfür ist das so genannte „small vessel syndrome“. Histologisch lassen sich im Myokard urämischer Patienten gehäuft verkleinerte Gefäße finden. Es besteht dabei ein Missverhältnis zwischen hypertrophierenden Kardiomyozyten und deren Blutversorgung [14]. Zusätzlich kommt es im Rahmen der Niereninsuffizienz zu einer Zunahme der aortalen extrazellulären Matrix und einer Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen. Dadurch nimmt die aortale Elastizität ab. Die Elastizitätsabnahme der Aorta bewirkt Einschränkungen der kardialen Funktion, insbesondere des Schlagvolumens. Die Folge ist eine gestörte diastolische Koronarperfusion, die zu einer verringerten Hypoxietoleranz führt und für die Entstehung einer LVH mitverantwortlich ist [15].

In der Urämie kommt es außerdem zu einem abnormalen „vaskulären remodeling“, bei welchem eine Intimahypertrophie und damit ein verringertes Gefäßlumen entsteht [16].

Ein weiterer Faktor für die Entwicklung einer Myokardischämie ist ein veränderter Metabolismus [17]. Während der Urämie kommt es zu reduzierten Energiespeichern und einem Mangel an ATP. Zusätzlich ist ein erhöhter Energiebedarf vorhanden. In der Hypoxämie wird ATP über die Glykolyse gewonnen. Dieser Vorgang ist abhängig von der insulingesteuerten Glukoseaufnahme der Kardiomyozyten über den Glut 4 Transporter. In der Urämie scheint dieser Transpor-

ter mindereprimiert zu sein [13]. In Studien zeigte sich durch die Gabe von Insulin und Glukose ein Benefit für Intensivpatienten vor allem beim Vorliegen eines Nierenversagens [18]. Ebenfalls konnte der positive Effekt einer intensivierten Insulintherapie für Diabetiker nach einer Myokardischämie gezeigt werden [19].

In geschädigten Nieren liegt eine Überaktivität von Chemorezeptoren und Barorezeptoren vor, die zu einer erhöhten Noradrenalinproduktion führt. Dies wiederum äußert sich in einer sympathischen Überaktivität, einer erhöhten Inotropie und konsekutiv in einer vermehrten Nachfrage nach Sauerstoff [20]. Der erhöhte Sympathikotonus kann auch zu Arrhythmien führen [21]. Die nicht atherosklerotische Entstehung einer Ischämie kann sich ausserdem infolge einer Hypoxämie aus einer Anämie entwickeln. Das Vorliegen einer Hypoalbuminämie (Serum-Albumin < 40 g/l) begünstigt ebenfalls die Entwicklung einer ischämischen Herzerkrankung.

Die Basistherapie und Prophylaxe der urämischen Kardiomyopathie richtet sich nach einer medikamentösen Senkung des arteriellen Blutdruckes, einer medikamentösen Beseitigung der Anämie (Erythropoietin, EPO) und einer Volumenreduktion (Dialyse, Ultrafiltration).

## **1.5 Renale Anämie und EPO**

Die renale, oder auch urämische Anämie äußert sich als normochrome normozytäre Anämie. Dabei zeigen die Retikulozyten eine verringerte Anzahl, Ferritin und Transferrin sind ebenfalls erniedrigt. Sie kann bereits im Stadium I der Niereninsuffizienz (Stadieneinteilung Tabelle 31 im Anhang) auftreten. Ursache der renalen Anämie ist vor allem eine unzureichende EPO-Produktion der geschädigten Nieren [22]. Die Hämodialysetherapie spielt für die renale Anämie in zweierlei Hinsicht eine Rolle. Zum einen kann eine adäquate Behandlung durch Hämodialyse zu einer Verbesserung der urämischen Anämie führen, zum anderen verursacht die Hämodialyse eine mechanische, intravasale Hämolyse und führt zu kontinuierlichen Blutverlusten. Weitere Faktoren, die eine renale Anä-

mie begünstigen, sind Eisenmangel, Mangelernährung (Folsäure, Vitamin B12), ein chronisches Entzündungsgeschehen (TNF $\alpha$ , IL-1, IFN-gamma) und Blutbildungsstörungen durch Knochenmarksfibrose, sekundären Hyperparathyreoidismus oder Aluminium Intoxikation. Klinisch inapparente Blutverluste, v.a. gastrointestinal, können zudem durch Thrombozytenfunktionsstörungen erfolgen.

Therapiert wird die renale Anämie in erster Linie mit einer intravenösen EPO-Gabe. Für das erfolgreiche Ansprechen müssen allerdings auch alle anderen Anämie- auslösenden Faktoren behandelt werden.

Das Hormon EPO wird zu 90 % im Interstitium der Nierenrinde produziert. Die EPO-Synthese richtet sich nach der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins und wird bei einer Gewebshypoxie gesteigert. EPO induziert die Hämatopoese im Knochenmark [23].

## **1.6 Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS)**

Das RAAS wird für die Konstanthaltung des zirkulierenden Blutvolumens verantwortlich gemacht.

Natriummangel, Hypovolämie und eine verminderte Nierendurchblutung stimulieren das RAAS. Die juxtaglomerulären Zellen der Niere bilden Renin, das die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I begünstigt. Das Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE), in der Lunge gebildet, katalysiert die Entstehung von Angiotensin II aus Angiotensin I. Angiotensin II wiederum fördert die Produktion von Aldosteron in der Nebennierenrinde und hat eine vasokonstriktorische und blutdrucksteigernde Wirkung. Aldosteron wirkt letztlich auf den Elektrolyt- und Wasserhaushalt durch Natrium- und Wasserretention, wodurch ebenfalls der Blutdruck reguliert wird.

In der terminalen Niereninsuffizienz wird das RAAS durch die ständigen Volumenschwankungen, den hohen und schnellen Flüssigkeitsentzug der Dialyse und die Wasserretention bei Niereninsuffizienz stimuliert [24].

## 1.7 Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Der sekundäre Hyperparathyreoidismus ist in der Niereninsuffizienz eine häufige Begleiterkrankung. Bereits bei einem Anstieg des Serumkreatinins auf 2 mg/dl kommt es bei 30 % der Patienten zu Anzeichen eines sekundären Hyperparathyreoidismus. Ein Serumkreatinin von > 5 mg/dl führt bei 80 % der Niereninsuffizienten zu parathyreoidalen Überfunktionen. Dafür gibt es 3 Ursachen.

1. Die Hyperphosphatämie führt zu einer gesteigerten Sekretion des Parathormons (PTH).
2. Eine gestörte  $\text{Ca}^{2+}$ -Absorption des Gastrointestinaltrakts, die folglich zu einer Senkung des ionisierten Calciums führt, kann einen Anstieg des PTH verursachen.
3. Es fehlt ein negatives Feedback an die Nebenschilddrüse durch die Abnahme an 1,25-OH-Vitamin D, das wiederum zu einem gesteigerten PTH führt [25].

Der sekundäre Hyperparathyreoidismus lässt sich durch ein erhöhtes PTH (intakt) diagnostizieren. Gleichzeitig das  $\text{Ca}^{2+}$  (im Serum) und das 1,25-OH-VitaminD erniedrigt. Phosphat zeigt im Serum erhöhte Konzentrationen, da es ab einer Kreatinin-Clearance von < 30 /min zur Phosphatretention kommt. Die Phosphatretention wiederum steigert das Calcium-Phosphat Produkt, das bei Werten von  $\text{Ca} \times \text{P} > 5,7$  mmol zu extraossären Verkalkungen führen kann. Das ionisierte Calcium wird gleichzeitig erniedrigt. Daraufhin kommt es zur Sekretion des PTH. Ein zusätzlicher Faktor stellt die Inhibierung der alpha-1 Hydroxylase durch Hyperphosphatämie dar. Sie wird für die Entstehung von 1,25-OH-VitaminD benötigt [26].

## **1.8 Diagnostische Verfahren**

Diagnostische Möglichkeiten zur Beurteilung von Herzfunktion und Herzmorphologie bieten sich nicht invasiv durch das Elektrokardiogramm (EKG) und die Echokardiographie (Echo). Als invasiver diagnostischer Standard wird die Koronarangiographie angesehen.

Radiologisch nehmen neben dem konventionellen Röntgenbild des Thorax die Computertomographie (CT) und die MRT einen zunehmend höheren Stellenwert in der kardialen Diagnostik ein [27]. Auch die Myokardszintigraphie und die digitale Subtraktionsangiographie, beide seltener angewandte radiologische Verfahren der kardialen Diagnostik, sollen ebenfalls genannt werden.

Um Aussagen über die Hämodynamik bei grösseren Volumenschwankungen für einen längeren Zeitraum zu erhalten, bietet die Impedanzkardiographie (IKG) eine diagnostische Möglichkeit.

### **1.8.1 Impedanzkardiographie**

Die Impedanzkardiographie stellt eine Alternative zur Herzminutenvolumenbestimmung nach dem Fick'schen Prinzip und zur Methode der Thermodilution dar. Sie kann zum hämodynamischen Monitoring, insbesondere zur Früherkennung eines hämodynamischen Schocks, klinisch angewandt werden. Außerdem lässt sie sich zur Verbesserung von Schrittmacherparametern, zur Bluthochdruckbehandlung, zur Gefäßdiagnostik und für ein kardiales Screening einsetzen [28].

Durch diese Methode kann eine kontinuierliche Messung kardialer Funktionsparameter durchgeführt werden. Dies lässt sich nicht invasiv, risikoarm und zeitsparend verwirklichen.

Im Vergleich zu den Herzfunktionswerten der MRT-Untersuchung wird in dieser Studie die Aussagekraft der Impedanzkardiographie untersucht.

## 1.8.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die kardiale MRT bietet die Möglichkeit zur Darstellung der Anatomie, Morphologie und Funktion des Herzens und thorakaler Gefäßstrukturen. Dabei ist die Untersuchung nicht invasiv und es besteht keine Strahlenbelastung für den Untersuchten.

Im Zuge des morphologischen Untersuchungsganges lassen sich Aussagen über die Anatomie, Lage und Größe des Herzens (Hypertrophie, Narbe, Fetteinlagerungen) und seine Beziehung zu den großen Gefäßen machen. Eine Beurteilung der Klappenmorphologie (Verkalkungen, AV-Ebene) und des Perikards kann erfolgen. Ebenfalls ist es möglich, die Beschaffenheit des Gewebes zu beurteilen und durch unterschiedliche Signaleigenschaften zu differenzieren.

Durch die Gabe von Kontrastmittel kann eine „Late Enhancement-Untersuchung“ durchgeführt werden. Pathologische Areale zeigen dabei eine verzögerte Kontrastmittelanreicherung in Frühaufnahmen und eine verzögerte Kontrastmittelabgabe in Spätaufnahmen. In T1-gewichteten Bildern lässt sich nach einer Wartezeit von 5 - 30 min fibrotisches, infarziertes Myokard hyperintens darstellen. Anhand dessen können noch genauere Aussagen über Nekrosezonen oder Infarktareale geliefert werden [29]. Zudem besteht mit der MRT die Möglichkeit, kardiale Funktionsanalysen durchzuführen.

Im Vergleich zu anderen Untersuchungsmethoden (Echo) zeigt die kardiale MRT in Bezug auf ihre Funktionsanalysen eine geringe untersucherabhängige Variabilität [30]. Durch die sensitive Messmethode lassen sich pathologische Veränderungen bereits in früheren Stadien erkennen.

Zur Messung kardialer Funktionsparameter wie Herzzeitvolumen (Cardiac Output: CO), enddiastolisches Volumen (EDV), endsystolisches Volumen (ESV), Ejektionsfraktion (EF), Herzmasse (MM), ist die MRT Goldstandard [31]. Mit Hilfe einer Cine-Technik und nach Berechnungen anhand der modifizierten Simpsonregel lassen sich besonders genaue Volumenberechnungen in dreidimensionaler Weise durchführen.



## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

#### **2.1.1 Einschlusskriterien**

Vorraussetzung für die Teilnahme an der Studie ist das Vorliegen einer terminalen Niereninsuffizienz. Die Patienten sollen regelmäßig, 3-mal pro Woche, eine Hämodialysebehandlung durchführen. Die Ultrafiltrationsrate an der Hämodialyse muss dabei im Mittel 700 ml/h betragen. Die Altersspanne ist auf 18-80 Jahre festgelegt. Es finden keine Einschränkungen hinsichtlich des Geschlechtes statt.

#### **2.1.2 Ausschlusskriterien**

Patienten mit angeborenen Herzanomalien, erworbenen relevanten Klappenvitien, sowie einer hypertroph-obstruktiven Kardiomyopathie werden aus der Studie ausgeschlossen. Relevante Herzrhythmusstörungen (absolute Arrhythmie, Tachykardien) führen ebenfalls zum Studienausschluss.

#### **2.1.3 Kontraindikationen**

Gegen eine Teilnahme an der Studie sprechen die grundsätzlich geltenden Kontraindikationen für MRT-Untersuchungen (Herzschrittmacher, MR-inkompatible Implantate).

Bei Patienten mit bekannter Kontrastmittelallergie gegen Gd-DTPA, Klaustrophobie, Schwangerschaft, ventrikulärer Tachykardie und schweren Herzrhythmusstörungen ist eine Studienteilnahme kontraindiziert.

## 2.1.4 Patientencharakteristika

An der Studie sind 32 Hämodialysepatienten beteiligt, darunter 11 Frauen und 21 Männer. Die Patienten sind nicht randomisiert.

Das Alter der Teilnehmer liegt zwischen 35,3 und 81,6 Jahren (M= 59,6 Jahre). Die Patienten erhalten zwischen 0,02 und 23,1 Jahren (M= 4,19 Jahren) eine regelmäßige Hämodialysebehandlung und werden aus 9 unterschiedlichen Dialysezentren rekrutiert. Der BMI misst zwischen 18,88-41,45 (M= 24,3). Im Hinblick auf kardiovaskuläre Risikofaktoren lassen sich anamnestisch bei 6 Patienten ein Diabetes, bei 15 Patienten eine Hypertonie, bei 19 Patienten eine Hypercholesterinämie feststellen. Weiterhin befinden sich unter dem Patientenkollektiv 10 Raucher und 4 ehemalige Raucher. Einen früheren Herzinfarkt geben 2 Patienten an, 6 Patienten leiden unter pektanginösen Beschwerden. An einem Apoplex sind 3 Patienten, an einer TIA 2 Patienten und an pAVK 7 Patienten vorerkrankt. Eine COPD spielt bei 2 Patienten, eine onkologische Erkrankung bei 4 Patienten vorgeschichtlich eine Rolle.

## 2.2 Studienentwurf und Versuchsablauf

Zu Beginn werden die Patienten über den Verlauf und mögliche Risiken der Untersuchungen aufgeklärt. Die Patienteneinwilligung ist die Voraussetzung für die weitere Teilnahme und erfolgt mindestens 24 h vor dem Untersuchungstag. Im Rahmen der Studie werden an allen Patienten vor und nach der Hämodialyse Messungen durchgeführt mittels

- EKG
- Blutentnahme
- MRT des Herzens

Während der Hämodialyse wird die Herzfunktion untersucht durch:

- Impedanzkardiographie

## **2.2.1 EKG**

Die EKG-Messung anhand eines 12-Kanal-EKGs erfolgt zu Beginn der Untersuchung. Hierbei können Aussagen über die Herzfrequenzvariabilität der Patienten getroffen werden. Des Weiteren liefert die Untersuchung Aufschluss über den Herzrhythmus des Patienten. Ein Sinusrhythmus ist Voraussetzung für die folgende MRT-Untersuchung.

## **2.2.2 Blutentnahme**

Nach einer 30-minütigen Ruhephase wurde dem Patienten Blut abgenommen. Hiermit können folgende Blutwerte im Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen untersucht werden:

### **2.2.2.1 Anämiediagnostik und Erythropoese**

Hierfür werden das Blutbild, Differentialblutbild, Retikulozyten, Folsäure und Vitamin B12, Eisen, Ferritin und Transferrin erfasst. So können Rückschlüsse auf eine vorhandene Anämie, die Erythropoese und mögliche Anpassungsmechanismen gezogen werden.

### **2.2.2.2 Atherosklerose**

Mit den Werten von Homocystein und dem kompletten Lipidstatus soll das Atheroskleroserisiko eingeschätzt werden.

### **2.2.2.3 Sekundärer Hyperparathyreoidismus**

Hierunter fallen die Serumwerte von Parathormon, 1,25 OH-VitaminD, 0,25 OH-VitaminD, Calcium, Phosphat, AP. Die Messung erfolgt, um Anzeichen eines sekundären Hyperparathyreoidismus zu erhalten. Neben den oben beschriebe-

nen Folgen eines sekundären Hyperparathyreoidismus wird zusätzlich eine EPO-Resistenz diskutiert und in der vorliegenden Studie untersucht.

#### **2.2.2.4 Entzündungsgeschehen**

Ein chronisches Entzündungsgeschehen, wie es bei chronischer Niereninsuffizienz häufig auftritt, soll vorrangig durch die Erfassung von Fibrinogen und CRP ersichtlich werden.

#### **2.2.2.5 Weitere Blutuntersuchungen**

Für die Standortbestimmung der Nieren-, Leber-, Gallen- und Pankreasfunktion, für eine Übersicht über den Gerinnungsstatus und zur Beurteilung der Ernährungssituation werden folgende Blutwerte bestimmt:

Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Natrium, Kalium, Magnesium, Chlorid, Amylase, Lipase, CK, GOT, GPT, LDH,  $\gamma$ -GT, Bilirubin, Cholinesterase, Gesamteiweiß, Albumin, Quick, PTT, ATIII, BZ, HbA1C, Beta-2-Mikroglobulin.

#### **2.2.2.6 RAAS und EPO**

Die Messungen von EPO, Renin, Aldosteron und ACE werden im nephrologischen Labor der Universitätsklinik Tübingen vorgenommen. Mit den Laborwerten wird die Reaktion des RAAS auf die jeweiligen Volumenschwankungen untersucht. Zudem lassen sich durch die Bestimmung von EPO Rückschlüsse auf die Syntheseleistung der Niere ziehen.

#### **2.2.2.7 Zweite Blutentnahme nach Hämodialyse**

Nach Hämodialyse erfolgte eine zweite Blutuntersuchung. Es werden folgende Werte erneut bestimmt:

Leukozyten, Erythrozyten, Hämatokrit, Hämoglobin, MCH, MCHC, MCV, Thrombozyten, Kreatinin, Harnstoff, Homocystein, Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin, Parathormon, Renin, EPO, Aldosteron

### **2.2.3 MRT-Untersuchung**

Alle Patienten werden anhand eines 1,5 Tesla MR-Tomographen der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen (Magnetom Sonata; Siemens) untersucht.

Nach Überprüfung der Ausschlusskriterien und Aufklärung des Patienten wird die MRT-Untersuchung mittels EKG-Ableitung begonnen.

Anhand der R-Zacke des QRS-Komplexes kann eine EKG-Triggerung der Aufnahmesequenzen stattfinden. Die Messung erfolgt über eine Oberflächenspule (Body-Array-Spule; Siemens), die auf dem Thorax des Patienten angebracht wird.

#### **2.2.3.1 Analyse der Herzfunktion**

Zu Beginn der Untersuchung werden Übersichtsaufnahmen (Localizer) mit einer True-FISP-Gradienten-Echo-Sequenz angefertigt. Daraufhin kann ein Zweikammerblick durch einen septumparallelen Localizer und ein Vierkammerblick parallel zur Längsachse des linken Ventrikels gewonnen werden.

Weiter erfolgt die Abbildung des rechten und linken Ventrikels durch Kurzachsenschnitte orthogonal zum Septum. Nun wird der Patient angehalten, den Atem in Expiration für 15-20 Sekunden anzuhalten. Dabei werden anhand einer segmentierten Gradienten-Echo-Sequenz (Cine trueFISP2D) Aufnahmen zur Volumen- und Funktionsdiagnostik erstellt. Es resultieren Bilder in der diastolischen und systolischen Phase in gleicher Schnitthöhe. Beide Ventrikel können so von der Herzbasis bis zur Herzspitze in 5 mm dicken Schichten, mit bis zu zwölf Kurzachsenschnitten untersucht werden.

### **2.2.3.2 Analyse der Klappenfunktion**

Zur Detektion möglicher Klappenvitien findet eine Darstellung der Aortenklappe mit Abgang und thorakalem Verlauf der Aorta, sowie die Abbildung der Mitralklappe statt.

Hierfür wird aus den vorigen Übersichtsaufnahmen eine Haste-Anatomie-Sequenz für eine transversale Bilderserie entwickelt. Mittels dieser Darstellungen und anhand eines Cine-Vierkammerblicks lassen sich die Klappenverhältnisse darstellen.

### **2.2.3.3 Aufnahmen nach Kontrastmittelinjektion**

Für die Beurteilung der Vitalität des Myokards werden mittels einer FLASH-2D-Sequenz sowohl Nativaufnahmen des Myokards, wie auch Aufnahmen nach Kontrastmittelanflutung bei gleicher Angulierung durchgeführt. Für die Nativaufnahmen und die Spätaufnahmen nach Kontrastmittelgabe werden ein Zweikammer- und Vierkammerblick und 3 Kurzachsenschnitte gewonnen.

Der Patient erhält über einen peripher venösen Zugang 0,05 mmol pro kg Körpergewicht Gd-DTPA (Magnevist<sup>®</sup>, Schering AG, Berlin). Danach wird mit 20 ml physiologischer Kochsalzlösung gespült. Um eine adäquate Verteilung des Kontrastmittels zu erreichen, werden die Spätaufnahmen erst nach einer 15minütigen Wartezeit durchgeführt.

#### **2.2.3.4 Untersuchungsablauf nach Hämodialyse**

Nach der Hämodialysebehandlung findet eine weitere MRT-Untersuchung statt. Das Untersuchungsprotokoll gleicht demjenigen vor Hämodialyse. Es wird jedoch auf die unter 2.2.3.3. beschriebene Kontrastmitteluntersuchung verzichtet.

#### **2.2.3.5 MRT-Auswertung**

Die vor und nach Hämodialyse gewonnenen Bilder werden an einer Auswertkonsole des MR-Gerätes (Leonardo; Siemens) mittels einer Software (Argus-Software Syngo 2002B; Siemens) bearbeitet.

Berechnet werden die linksventrikulären Funktionsparameter ESV (Endsystolisches Volumen), EDV (Enddiastolisches Volumen), SV (Schlagvolumen), EF (Ejektionsfraktion), CO (Cardiac Output) und MM (Herzmasse). Grundlegend für die Berechnungen des Softwareprogramms ist die modifizierte Simpson-Regel. Dazu benötigt werden Kurzschnittschnitte des linken Ventrikels von der Herzbasis bis zu Herzspitze.

Manuell wird das Epikard und Endokard in den enddiastolischen und endsystolischen Kurzschnittschnitten des linken Ventrikels eingezeichnet. Die Enddiastole stellt die erste Phase (Phase 0) nach der R-Zacke dar, die Endsystole beinhaltet das kleinste Ventrikelvolumen. In der basalsten Schicht ist gerade noch Ventrikelvolumen abgebildet. Die Grenze zur apikalsten Schicht bildet der Ausflusstrakt, der darauf nicht mehr zu erkennen ist.

Daraus ergeben sich einzelne Schichtvolumina in jeder Herzphase, die via Argus-Software-Programm berechnet und zu dem Gesamtvolumen des linken Ventrikels in Abhängigkeit der Herzphase zusammengefasst werden.

Die Werte der Funktionsparameter werden sowohl absolut, als auch normalisiert auf Körpergröße, Körpergewicht und RR-Intervall der Patienten erfasst.

Der schriftliche Befund enthält Aussagen über die Herzmorphologie, die Anatomie der großen Gefäße, die Klappenfunktionen, das Kontraktionsmuster und die myokardialen Perfusionsverhältnisse. Der Befund wird von einem Spezialis-

ten der Radiologischen Klinik der Universität Tübingen, aus der Abteilung für Radiologische Diagnostik, angefertigt.

### **2.2.4 Hämodialyse**

Die Hämodialyse findet auf der Dialysestation der Universitätsklinik Tübingen statt. Es werden die gewohnten Parameter wie Dialysezeit und Blutfluss der Patienten aus den entsprechenden Dialyseeinrichtungen unverändert übernommen. Der Entzug richtet sich nach dem gewohnten Sollgewicht und beträgt 1500 - 4600 ml (M= 3150 ml). Als Dialysatoren werden die Fabrikate F6HPS, F60S, HF80, Arylane H6 oder P140H verwendet. Der Blutfluss liegt bei 250 - 370 ml/min (M= 300 ml/min). Die Dialysezeit umfasst 3 - 5 h (M= 4h). Während der Hämodialyse erhalten die Patienten 1000 - 9500 IE Heparin (M= 5700 IE), zusätzlich bekommen 9 Patienten EPO und 3 Patienten Ferrlecit, was sich nach dem individuellen Behandlungsschema der Patienten richtet. Zur Messung der Effektivität der Hämodialyse wird eine Berechnung des Kt/V single: 0,57-1,9 (M= 1,28) und des Kt/V double: 0,49-1,68 (M= 1,12) durchgeführt.

### **2.2.5 Impedanzkardiographie**

In der vorliegenden Studie wird anhand der Impedanzkardiographie ein hämodynamisches Monitoring während der Hämodialyse durchgeführt. Die Impedanzkardiographie misst Schwankungen des Widerstands im Thorax während einer Herzperiode. Daraus lassen sich Rückschlüsse über Blutumverteilungsvorgänge im Thorax ziehen.



### **2.2.5.1 Messprinzip**

Ein hochfrequenter, konstanter Wechselstrom niedriger Stärke wird über Elektroden in den Körper des Patienten geleitet und gemessen. Dies ist für den Patienten nicht wahrnehmbar.

Mit der Impedanzkardiographie misst man den thorakalen Wechselstromwiderstand  $Z$ . Das Blut im Thorax hat eine geringere Impedanz als Muskel-, Fett- und Bindegewebe. Daher kommt es während der Systole durch den Auswurf von Blut in die Aorta und durch deren Windkesselfunktion zu einer Abnahme der elektrischen Impedanz. Bei der Messung des Wechselstromwiderstandes  $Z$  muss zwischen der „gleich bleibenden“ Grundimpedanz  $Z_0$  und der pulsabhängigen Komponente  $\Delta Z$  differenziert werden. Die Grundimpedanz  $Z_0$  sinkt durch Lageänderung, beispielsweise vom Stehen zum Liegen, da sich der Gesamtblutfluss im Thorax erhöht. Ebenfalls sinkt sie bei Lungenödem. Bei Frauen ist  $Z_0$  insgesamt niedriger. Die Komponente  $\Delta Z$  wird beeinflusst durch Inspiration und Expiration, welche sich auf den venösen Rückstrom auswirken. Weitere Einflussfaktoren von  $\Delta Z$  sind die Herzaktion und die Thoraxausdehnung bei Bewegung. Zusätzlich verändern Gewicht, Größe, der Gehalt an Erythrozyten im Blut, die Thoraxform, die Gewebezusammensetzung und die Lunge die Impedanzwerte. Bei jeder Herzaktion wird die Impedanzänderung  $dZ/dt$  anhand des Ohm'schen Gesetzes  $Z=U/I$  berechnet.

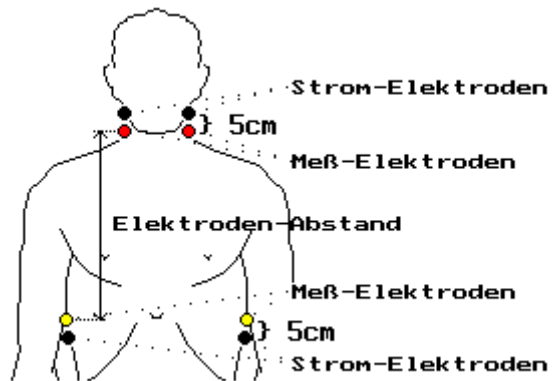
### **2.2.5.2 Untersuchungsablauf**

Die Impedanzkardiographie wird 10 Minuten vor Beginn der Dialyse am Patienten angeschlossen. Die Messung erfolgt während der gesamten Hämodialyse und weitere 10 Minuten nach erfolgter Hämodialysebehandlung.

Hierfür werden 8 Klebeelektroden für die Impedanz und 3 Klebeelektroden für ein herkömmliches EKG auf dem Thorax angebracht. Die Klebeelektroden wurden bei allen Patienten an den vorgegebenen Punkten in gleicher Weise an der oberen Thoraxapertur, der Fossa supraclavicularis, und der unteren Thoraxa-

pertur, auf Höhe des sternalen Processus xiphoideus in der Medioaxillarlinie befestigt.

Abbildung 1 veranschaulicht die Untersuchungstechnik:



**Abb. 1: Elektroden-Anordnung zur Impedanz-Kardiographie**

Nach dem Anschließen der Elektroden stellt sich das Impedanzsignal IMP zeit- und herzsclagsynchron zum EKG dar. Das Impedanzsignal IMP kann durch die erste mathematische Ableitung differenziert werden.

Daraus entsteht das Impedanz-Kardiogramm IKG, in Abbildung 2 dargestellt:

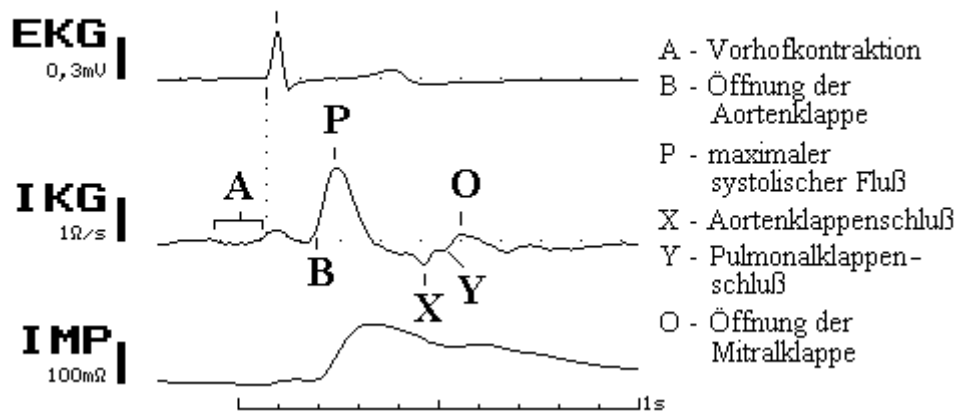


Abb. 2: EKG und thorakales Impedanzsignal mit Kurvenpunkten

### 2.2.5.3 Beschreibung der Kurvenpunkte

Aus dem Kurvenverlauf des Impedanzkardiogramms IKG können pathologische Veränderungen des Herzens abgelesen werden.

Eine Reduzierung der IKG-Amplitude kann für eine Aortensklerose (verringerte Windkesselfunktion) oder eine Kardiomyopathie (verringerte Kontraktilität) sprechen. Bei Aortenklappeninsuffizienz (erhöhter Rückfluss in den linken Ventrikel) kann es zu einer Senkung des x-Punktes kommen. Zu einer Erhöhung des O-Punktes führen eine Linksherzinsuffizienz, eine Mitralklappenstenose, eine Mitralklappeninsuffizienz und ein erhöhter Pulmonaldruck. Weiter kann die Effektivität einzelner Herzschläge (z.B. bei Extrasystolen) beurteilt werden. Die genannten pathologischen Veränderungen führen jedoch zu Fehlern bei der Berechnung der unten aufgeführten Funktionsparameter.

Patienten, bei welchen bereits eine dieser Vorerkrankungen diagnostiziert wurde, müssen aus der Studie ausgeschlossen werden.

#### **2.2.5.4 Gemessene Werte**

Anhand der Kurvenpunkte und Einflussgrößen wie Geschlecht, Größe und Gewicht der Patienten, können folgende Funktionsparameter des Herzens bestimmt werden:

- HR {1/min}: Herzfrequenz
- SV {ml}: Schlagvolumen
- SI {ml/m<sup>2</sup>}: Schlagvolumenindex
- CO l/min}: Herzzeitvolumen
- CI {l/min/m<sup>2</sup>}: Herzindex
- EDV {ml}: Enddiastolisches Volumen
- EDI {ml/m<sup>2</sup>}: Enddiastolischer Index
- EF {%}: Ejektionsfraktion
- LVET {ms}: linksventrikuläre Austreibungszeit
- PEP {ms}: Präejektionsperiode
- TFC {1/Ohm}: Thoraxflüssigkeit

#### **2.2.5.5 Cardioscreen Messgerät**

Die Messung erfolgt über ein CardioScreen®-Messgerät, das mit einem Computer verbunden wird. Anhand des Messgerätes erfolgt die Datenerfassung. Mit einer Software können die Daten auf dem Computer ausgewertet und dargestellt werden.

#### **2.2.5.6 Auswertung der Impedanzwerte**

Die Messung während einer mittleren Dialysezeit von  $4,23 \pm 0,5$  Stunden ergibt für jeden oben angeführten Parameter pro Patient zwischen 381-3970 Werte, im Mittel  $1433 \pm 791$  Werte. Aus diesen Daten werden die ersten 15 Minuten der Messung, die vor Dialysebeginn stattfinden, zum Impedanzwert 1 zusammengefasst. Es handelt sich dabei, je nach Patientenmessung, in den ersten 15

Minuten um 18-270 erfasste Werte, im Mittel  $70,06 \pm 54,2$ . Der Impedanzwert 2 wird aus den letzten 15 Minuten nach Dialyseende berechnet. Die errechneten Werte umfassen hierbei 33-226 Daten, im Mittel  $76,97 \pm 42,5$ .

Von Minute 0-15 (1. Impedanzwert) und Dialyseende bis Messungsstop (2. Impedanzwert) werden für jeden Parameter (CO, CI, SV...) 5 Wertebereiche (Bins 0-4) abhängig vom Minimal- und Maximalwert der Messung festgelegt und die gemessenen Daten darauf verteilt. Für den Bereich mit den häufigsten Werten kann die Wertemitte bestimmt werden. Diese wird auf ihre Messqualität anhand des Parameters „gut“ des Impedanzgerätes geprüft.

Daraus resultieren die für die weitere Statistik verwendeten Daten.

**Tabelle 1:** Berechnung der Impedanzwerte vor (1) und nach (2) Dialyse

| Gut    |            | SV abhängig von   |       |                |              | Min 57,7 |
|--------|------------|-------------------|-------|----------------|--------------|----------|
| Bins   | Histogramm | gut>95            |       | Häufigkeit bei |              | Max 97,3 |
|        |            | Bins              | SV    | gut >95        | Bin Mitte    |          |
| 0      | 0          | 0                 | 57,70 | 0              | 52,75        |          |
| 10     | 0          | 1                 | 67,60 | 3              | 62,65        |          |
| 20     | 0          | 2                 | 77,50 | 6              | 72,55        |          |
| 30     | 0          | 3                 | 87,40 | 19             | <b>82,45</b> |          |
| 40     | 0          | 4                 | 97,30 | 1              | 92,35        |          |
| 50     | 10         |                   |       |                |              |          |
| 60     | 8          |                   |       |                |              |          |
|        |            | SV unabhängig von |       |                |              |          |
|        |            | gut               |       |                |              |          |
|        |            | Bins              | SV    | Häufigkeit     | Bin Mitte    |          |
| 70     | 30         | 0                 | 57,70 | 1              | 54,87        |          |
| 80     | 36         | 1                 | 63,36 | 12             | 60,53        |          |
| 90     | 63         | 2                 | 69,01 | 18             | 66,19        |          |
|        |            | 3                 | 74,67 | 26             | 71,84        |          |
| Gut>95 | 1          | 4                 | 80,33 | 68             | 77,50        |          |
|        |            | 5                 | 85,99 | 79             | 83,16        |          |
|        |            | 6                 | 91,64 | 19             | 88,81        |          |
|        |            | 7                 | 97,30 | 3              | 94,47        |          |

## 2.3 statistische Auswertung

Die statistische Bearbeitung erfolgt mit Hilfe des Instituts für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen.

Die Angaben für Mittelwerte und Standardabweichungen sind anhand des Programms Excel (Version 2003) berechnet. Die statistischen Tests der Messwerte werden im Statistikprogramm Jump angefertigt.

### **2.3.1 Auswertung aller Messungen mit zwei Messzeitpunkten**

In der vorliegenden Studie wird ein Teil der Werte sowohl zum Zeitpunkt 1 vor Dialyse, als auch zum Zeitpunkt 2 nach Dialyse ermittelt. Hierdurch soll der Einfluss der Hämodialyse auf besagte Werte beurteilt werden.

Um diesen Einfluss statistisch darzustellen wird ein paariger T-Test angewandt. Alle Werte, die keine Normalverteilung aufweisen, werden mit 10er-Logarithmen logarithmiert. Hierunter fallen 18 Variablen:

Aldo, CI\_IMP, CI\_MRT, CO\_MRT, EDI\_IMP, EDI\_MRT, EDV\_MRT, EPO, ESI\_MRT, ESV\_MRT, Herzmasse\_MRTabs, Herzmasse\_MRTnorm, Homocystein/P, HR\_MRT, Leukos, Renin, SI\_MRT, SV\_MRT

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss bei diesen Variablen berücksichtigt werden, dass es sich bei der ermittelten Differenz 2-1 um eine prozentuale Differenz handelt. Alle normal verteilten nicht logarithmierten Werte zeigen absolute Differenzen an.

### **2.3.2 Korrelierte Werte**

Die Korrelationen der stetigen Werte werden mit dem Spearman's rho-Test berechnet. Dieser Test bildet paarweise Korrelationen und eignet sich besonders, wenn bei den Ergebnissen eine breite Streuung besteht. Es handelt sich dabei um ein verteilungsfreies Korrelationsmaß.

Anhand des Welch-Tests werden Berechnungen der Korrelationen von unstetigen mit stetigen Variablen vorgenommen. Bei der Assoziation unstetiger Parameter untereinander wird ein 2-seitiger Fischer Test angewandt.

### 2.3.3 Korrektur des Alpha-Fehlers

In dieser Studie werden die gewonnenen Werte durch mehrere Tests in mehreren Nullhypothesen behandelt. Hieraus ergibt sich ein multiples Testproblem im Sinne eines Alpha-Fehlers. Um diesen Fehler zu beseitigen wird eine Bonferroni-Holm Adjustierung vorgenommen und das Signifikanzniveau festgelegt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Labor

#### 3.1.1 Anämie

Die folgenden Tabellen 2-5 zeigen eine Zusammenstellung aller Parameter, die im Hinblick auf eine ausführliche Anämiediagnostik bestimmt werden. Sie beinhalten die Mittelwerte mit Standardabweichung aller 32 Patienten.

**Tabelle 2:** Anämiediagnostik (1)

|                        | <b>HB 1</b>                   | <b>HB 2</b>                    | <b>MCV 1</b> | <b>MCV 2</b> |
|------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------|--------------|
|                        | <b>{g/dl}</b>                 | <b>{g/dl}</b>                  | <b>{fl}</b>  | <b>{fl}</b>  |
| <i>Referenzbereich</i> | ♀ 12-16<br>♂ 14-18            | ♀ 12-16<br>♂ 14-18             | 80-93        | 80-93        |
| <i>MW/ Stabw</i>       | ♀ 9,86 ± 1,9<br>♂ 11,82 ± 1,3 | ♀ 11,08 ± 2,1<br>♂ 13,23 ± 1,7 | 92,31 ± 5,6  | 90,76 ± 5,1  |



**Tabelle 3:** Anämiediagnostik (2)

|                        | <b>MCH 1</b>  | <b>MCH 2</b>  |
|------------------------|---------------|---------------|
|                        | <b>{g/dl}</b> | <b>{g/dl}</b> |
| <i>Referenzbereich</i> | 27-34         | 27-34         |
| <i>MW/ Stabw</i>       | 31,07 ± 1,1   | 31,24 ± 1,9   |

**Tabelle 4:** Anämiediagnostik (3)

|                        | <b>Eisen</b>   | <b>Ferritin</b> | <b>Transferrin</b> |
|------------------------|----------------|-----------------|--------------------|
|                        | <b>{µg/dl}</b> | <b>{µg/dl}</b>  | <b>{mg/dl}</b>     |
| <i>Referenzbereich</i> | ♀ 60-150       | ♀ 3-30          | 200-400            |
|                        | ♂ 70-160       | ♂ 1-20          |                    |
| <i>MW/ Stabw</i>       | ♀ 57,09 ± 31,2 | ♀ 35,07 ± 29,6  | 163,69 ± 32,2      |
|                        | ♂ 60,10 ± 23,4 | ♂ 34,44 ± 21,2  |                    |

**Tabelle 5:** Anämiediagnostik (4)

|                        | <b>Vit. B12</b> | <b>Folsäure</b>  |
|------------------------|-----------------|------------------|
|                        | <b>{ng/dl}</b>  | <b>{ng/dl}</b>   |
| <i>Referenzbereich</i> | 20-90           | 300              |
| <i>MW/ Stabw</i>       | 43,45 ± 15,63   | 1020,45 ± 841,58 |

### 3.1.2 Erythropoietin

#### 3.1.2.1 Erythropoietin- Mittelwerte

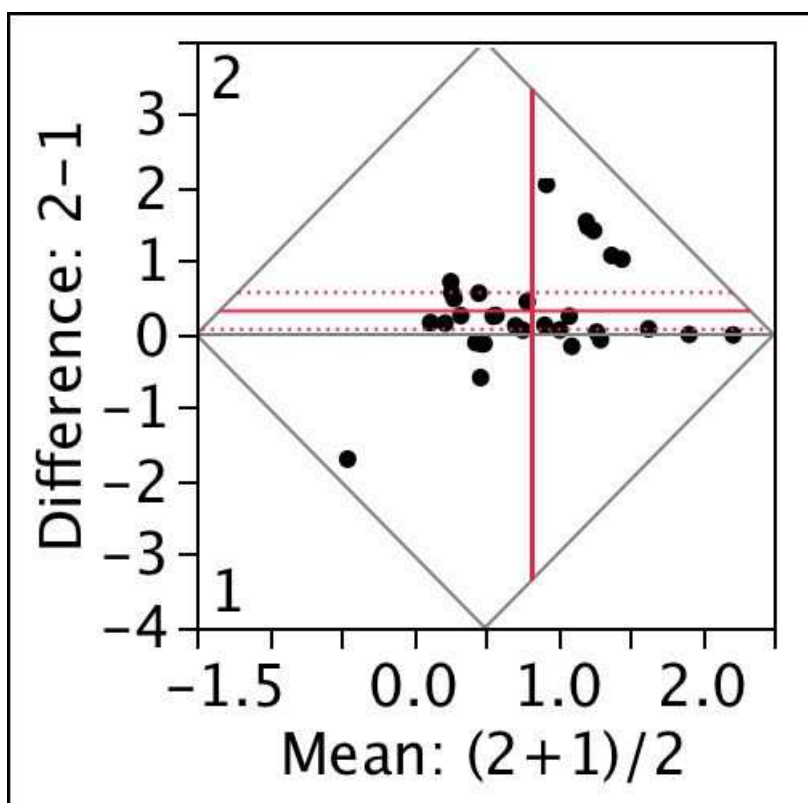
In Tabelle 6 sind die Mittelwerte mit Standardabweichung für Erythropoietin vor Dialyse (EPO 1) und nach Dialyse (EPO 2) für alle Patienten zusammengefasst. Nach Dialyse zeigt sich ein etwa 2-fach höherer Wert. Während Dialyse am Versuchstag erhielten 8 von 32 Patienten eine EPO-Gabe von 2000 – 4000 IE Erythropoietin i.v., eine Standardtherapie mit EPO in regelmäßigem Zyklus war bei 9 Patienten vorgesehen.

**Tabelle 6:** Erythropoietin

|                 | EPO 1<br>{mU/ml} | EPO 2<br>{mU/ml} |
|-----------------|------------------|------------------|
| Referenzbereich | 4-25             | 4-25             |
| MW/ Stabw       | 13,77 ± 31,9     | 30,69 ± 42,5     |

### 3.1.2.2 Erythropoietin – Differenz 2-1

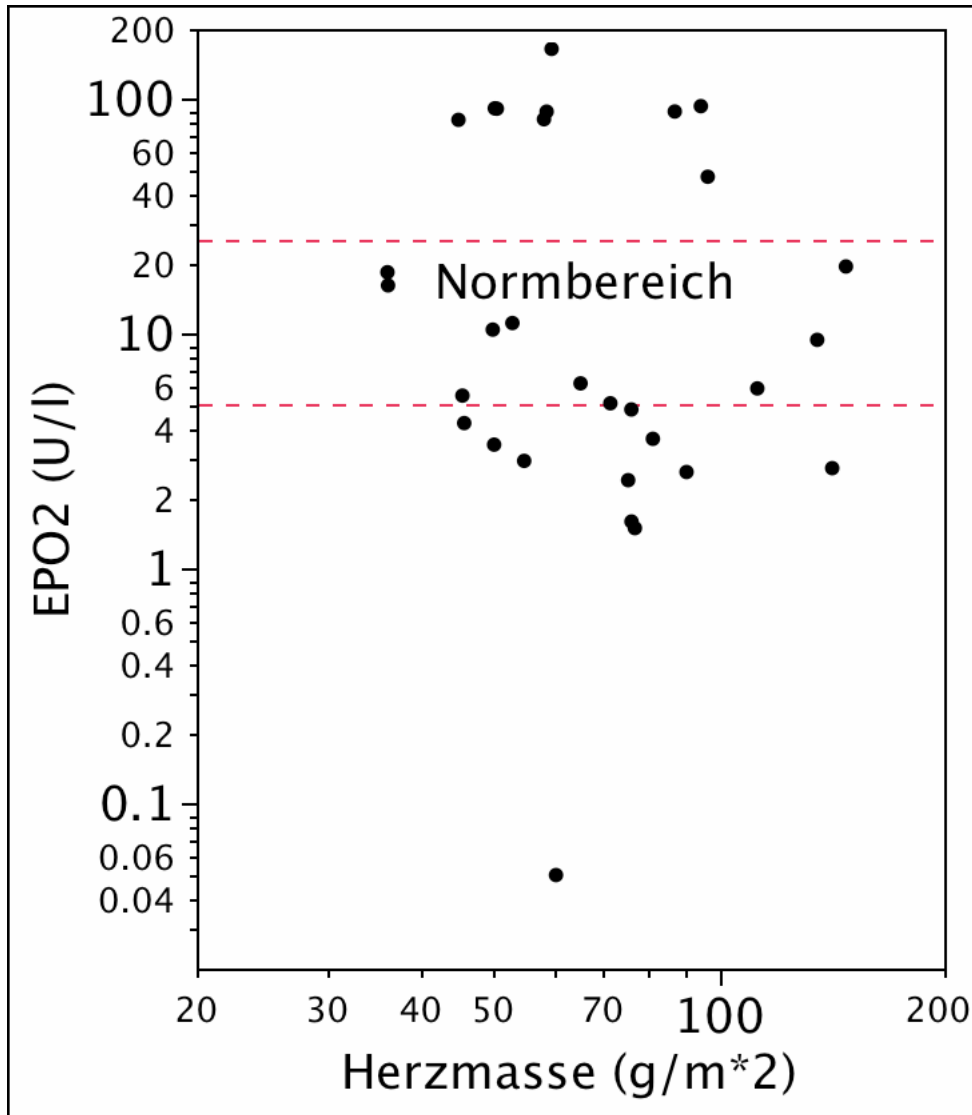
Die Abbildung 3 stellt die Differenz des EPO-Wertes zum Zeitpunkt 2 minus den EPO-Wert zum Zeitpunkt 1 dar. Dabei zeigt sich ein nicht signifikanter Unterschied im paarigen T-Test ( $p= 0,0133$ ;  $BH= 0,0045$ ) von 109,95 %.



**Abb. 3: EPO Differenz 2-1**

Die Abbildung stellt als einzelne Punkte die Differenz der Werte nach (2) minus den Werten vor Dialyse (1) dar. Der Bereich zwischen den gepunkteten Linien veranschaulicht das 95%-Konfidenzintervall. Die roten Linien geben die Mittelwerte wieder.

Abbildung 4 gibt eine Korrelation zwischen der normalisierten Herzmasse 2 und dem Erythropoietinwert 2, jeweils nach Dialyse gemessen, wieder. Es ergibt sich hierbei keine Signifikanz nach dem Spearman's rho-Test ( $p= 0,6631$ ).



**Abb. 4: Korrelation von Herzmasse 2 mit EPO 2**

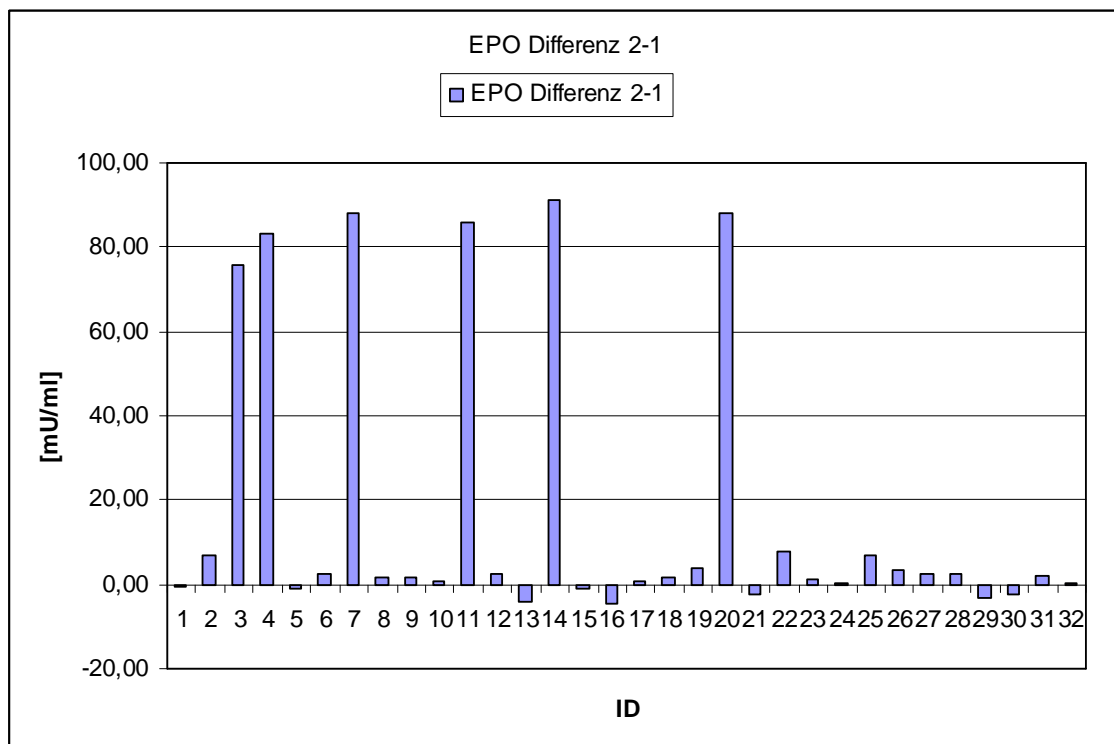
Die einzelnen Punkte stellen die logarithmierten Werte von Erythropoietin (y-Achse) im Verhältnis zu den Herzmassewerten (x-Achse) dar. Die rot gestrichelte Linie gibt den Normbereich für Erythropoietin an. Es ist kein signifikanter Zusammenhang erkennbar.

### 3.1.2.3 Erythropoietin - Spitzen

Betrachtet man die EPO-Werte aller Patienten einzeln, so fällt bei 6 Patienten ein deutlicher EPO-Anstieg (EPO-Spitze) nach Hämodialyse auf. EPO i.v. mit

2000 IE hatte nur 1 von diesen 6 Patienten während der Dialysebehandlung erhalten.

Abbildung 5 zeigt eine Grafik. In dieser Grafik ist die Differenz des Wertes EPO 2 minus EPO 1 für jeden einzelnen Patienten (ID 1-32) dargestellt. Ein massiver EPO-Anstieg, hier als EPO-Spitze bezeichnet, zeigt sich bei ID 3, 4, 7, 11, 14, und 20.



**Abb. 5: EPO-Spitzen**

EPO-Differenzen 2-1, nach (2) minus vor (1) Dialyse, aller 32 Patienten. Auffallend sind die 6 Patienten mit „EPO-Spitzen“ nach Dialyse.

### 3.1.2.4 Erythropoietin und Herzmasse

In Tabelle 7 sind Werte für die normalisierte Herzmasse vor und nach Dialyse aus den MRT-Daten aufgelistet. Bei der Auflistung sind die beschriebenen 6 Patienten mit hohen postdialysalen EPO-Spitzen hinsichtlich ihrer Herzmasse im Vergleich zu den restlichen Patienten extra berücksichtigt. Im Mittel haben die Patienten mit EPO-Spitzen eine geringere Herzmasse im Vergleich zu den Restpatienten und zeigen nach Dialyse eine stärkere Abnahme.

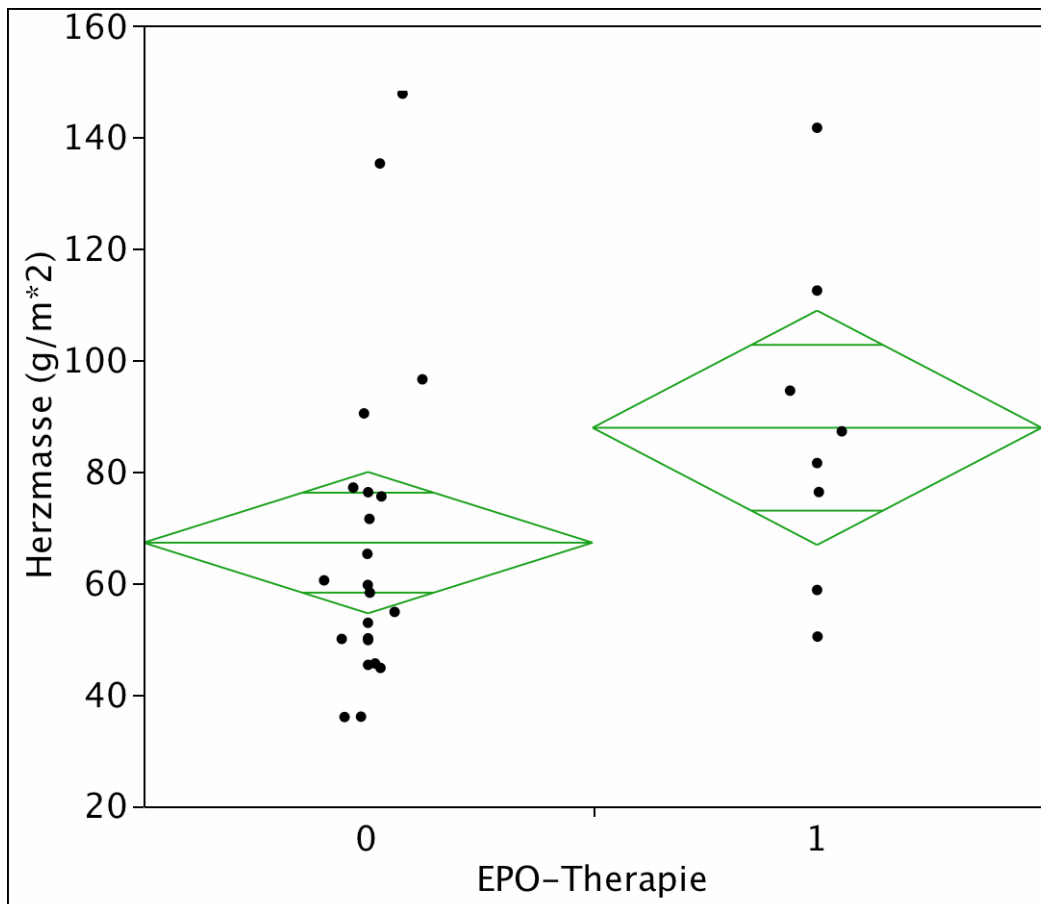
**Tabelle 7:** EPO-Spitzen und Herzmasse

|                                      | <b>Herzmasse<br/>MRT1_norm<br/>{g/m<sup>2</sup>}</b> | <b>Herzmasse<br/>MRT2_norm<br/>{g/m<sup>2</sup>}</b> |
|--------------------------------------|--|--|
| <i>6 Patienten mit EPO-Spitzen</i>   |  |  |
| <i>MW ± Stabw</i>                    | 70,57 ± 19,7   | 66,55 ± 19,3   |
| <i>26 Patienten ohne EPO-Spitzen</i> |  |  |
| <i>MW ± Stabw</i>                    | 71,44 ± 25,6   | 71,33 ± 33,1   |

### **3.1.2.5 Erythropoietin – Einfluss intradialysaler EPO-Therapie**

Die folgende Darstellung gibt den Zusammenhang der normalisierten Herzmasse (2) nach Dialyse mit einer EPO-Therapie während der Dialysebehandlung wieder.

Hierbei zeigt sich eine Zunahme der Herzmasse bei erfolgter intradialysaler EPO-Therapie. Die Korrelation ergibt keine Signifikanz ( $p=0,0765$ ).



**Abb. 6: Herzmasse und EPO-Therapie an Dialyse**

Die Punkte geben die normalisierten Werte für die Herzmasse der Messung nach Dialyse wieder, die grünen Rauten umgeben 95 % aller Werte. Sie sind durch eine Mittellinie, die den Mittelwert aller Patienten darstellt, halbiert. Gruppe 0 umfasst alle Patienten, die kein EPO während Dialyse erhalten haben, wohingegen in Gruppe 1 die Patienten mit intradialysaler EPO-Therapie aufgeführt sind.

### 3.1.3 Atherosklerose

#### 3.1.3.1 Begünstigende Blutwerte und weitere Risikofaktoren

In den Tabellen 8-10 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen aller 32 Patienten für Laborparameter und Patientenangaben aufgeführt, die atherosklerotische Wirkungen haben:

- Homocystein P 1 und 2
- Fibrinogen
- LDL, HDL, HDL/LDL

- Triglyceride
- Lipoprotein a
- BMI

**Tabelle 8:** Risikofaktoren der Atherosklerose (1)

|                                  | <b>Homocystein 1</b><br>{ $\mu\text{mol/l}$ } | <b>Homocystein 2</b><br>{ $\mu\text{mol/l}$ } | <b>Fibrinogen</b><br>{mg/dl} |
|----------------------------------|---|---|------------------------------|
| <i>Referenzbereich</i>           | bis 15  | bis 15  | 170-410                      |
| <i>MW <math>\pm</math> Stabw</i> | 32,14 $\pm$ 27,5                              | 20,65 $\pm$ 12,5                              | 450,69 $\pm$ 146,1           |

**Tabelle 9:** Risikofaktoren der Atherosklerose (2)

|                                  | <b>LDL</b><br>{mg/dl} | <b>HDL</b><br>{mg/dl} | <b>LDL/HDL</b><br>{mg/dl} | <b>BMI</b><br>{kg/m <sup>2</sup> } |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------|------------------------------------|
| <i>Referenzbereich</i>           | bis 160               | 35-200                | <3                        | 20-25                              |
| <i>MW <math>\pm</math> Stabw</i> | 105,48 $\pm$ 36,2     | 44,81 $\pm$ 8,3       | 2,45 $\pm$ 0,9            | 25,72 $\pm$ 5,4                    |

**Tabelle 10:** Risikofaktoren der Atherosklerose (3)

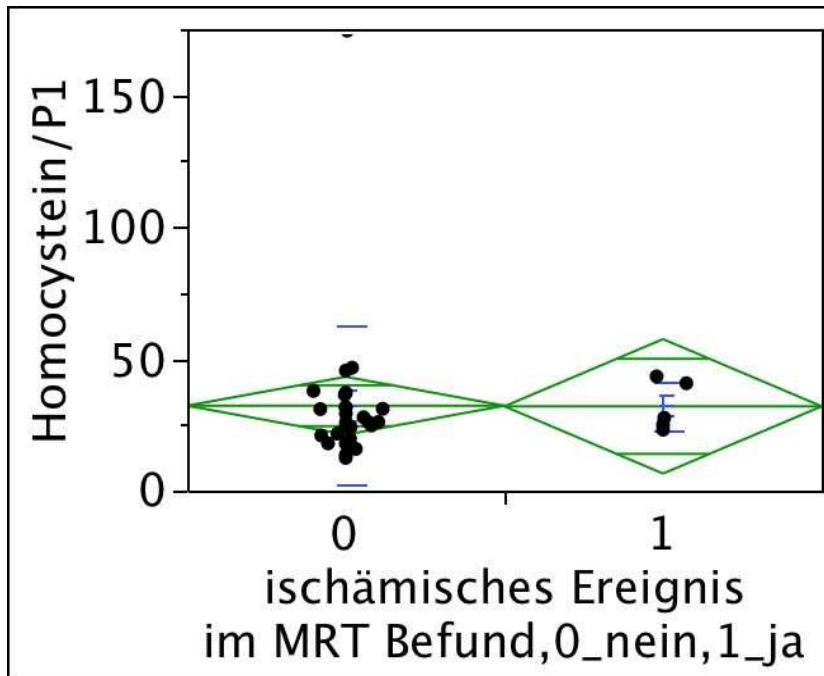
|                                  | <b>Cholesterin</b><br>{mg/dl} | <b>Lipoprotein a</b><br>{mg/dl} | <b>Triglyceride</b><br>{mg/dl} |
|----------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| <i>Referenzbereich</i>           | bis 190                       | bis 30                          | bis 200                        |
| <i>MW <math>\pm</math> Stabw</i> | 173,50 $\pm$ 37,4             | 21,17 $\pm$ 22,4                | 218,00 $\pm$ 131,9             |

### 3.1.3.2 Atherosklerose-Parameter und Ischämiefund im MRT

Die Atherosklerose begünstigenden Parameter werden mit Werten der MRT-Volumetrie, der Herzmasse, sowie mit Ischämiezeichen im MRT-Befund korreliert. Dabei zeigen sich erhöhte Werte für Fibrinogen, Triglyceride und Homocystein. Alle anderen in Tabelle 8 - 10 aufgeführten Parameter liegen im Mittel im Normbereich.

Die Abbildung 7 zeigt die Werte für Homocystein 1 in Zusammenhang mit ischämischen Ereignissen im Befund. Es kann keine positive Signifikanz fest-

gestellt werden (Welch  $p=0,9735$ ). Für Homocystein 2 besteht ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang mit ischämischen Ereignissen (Welch  $p= 0,3785$ ).



**Abb. 7: Homocystein 1 und Ischämie im MRT-Befund**

Die Punkte geben die Werte für Homocystein vor Dialyse wieder, die grünen Rauten umgeben 95% aller Werte. Die Mittellinie stellt den Mittelwert aller Patienten dar. Gruppe 0 umfasst alle Patienten ohne ischämisches Ereignis, Gruppe 1 alle Patienten mit ischämischem Ereignis im Befund. Es ist kein signifikanter Unterschied vorhanden.

Korreliert mit ischämischen Zeichen im MRT-Befund ergibt sich für Fibrinogen ( $p= 0,9742$ ) und Triglyceride ( $p= 0,3042$ ) ebenfalls keine Signifikanz.

Es zeigt sich also für die erhöhten Parameter Fibrinogen, Homocystein und Triglyceride kein signifikanter Zusammenhang mit Ischämien bei unseren Patienten. Tabelle 11 beinhaltet die Korrelationen von Herzmasse (MM) vor und nach Dialyse, als absolute und normalisierte Werte, mit Fibrinogen, Homocystein, vor und nach Dialyse, und Triglyceriden. Es findet sich hierbei keine Signifikanz.



**Tabelle 11:** Fibrinogen, Homocystein und Triglyceride mit der Herzmasse

|                      | <b>MM abs 1</b> | <b>MM abs 2</b> | <b>MM norm 1</b> | <b>MM norm 2</b> |
|----------------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|
| <b>Fibrinogen</b>    | p= 0,2343       | p= 0,3036       | p= 0,1458        | p= 0,1919        |
| <b>Homocystein 1</b> | p= 0,6159       | p= 0,6671       | p= 0,7514        | p= 0,8938        |
| <b>Homocystein 2</b> | p= 0,4607       | p= 0,5735       | p= 0,4243        | p= 0,6374        |
| <b>Triglyceride</b>  | p= 0,7993       | p= 0,8009       | p= 0,5098        | p= 0,5467        |

**Legende:** Korrelationen von Fibrinogen, Homocystein und Triglyceriden mit der Herzmasse (MM); die p-Werte sind durch den Spearman's rho-Test ermittelt

### 3.1.4 Sekundärer Hyperparathyreoidismus

#### 3.1.4.1 Sekundärer Hyperparathyreoidismus - Wertetabellen

Die Studienpatienten liegen für PTH in einem Wertebereich von 1,1-98 pmol/l, MW 20,03 ± 17,8 pmol/l. Die Tabellen 12 und 13 umfassen Mittelwerte und Standardabweichungen aller Laborparameter, die die Diagnostik eines Hyperparathyreoidismus mit einschließt.

**Tabelle 12:** sekundärer Hyperparathyreoidismus (1)

|                        | <b>Ca</b>       | <b>P</b>       | <b>PTH</b>      |
|------------------------|-----------------|----------------|-----------------|
|                        | <b>{mmol/l}</b> | <b>{mg/dl}</b> | <b>{pmol/l}</b> |
| <i>Referenzbereich</i> | 2,1-2,6         | 2,6-4,5        | 0,6-4,2         |
| <i>MW/ Stabw</i>       | 2,34 ± 0,2      | 6,28 ± 2,0     | 20,03 ± 17,8    |

**Tabelle 13:** sekundärer Hyperparathyreoidismus (2)

|                        | <b>25-OH-Vit.D</b> | <b>1,25-OH-Vit.D</b> | <b>AP</b>    |
|------------------------|--------------------|----------------------|--------------|
|                        | <b>{nmol/l}</b>    | <b>{pmol/l}</b>      | <b>{U/l}</b> |
| <i>Referenzbereich</i> | 25-170             | 45-135               | 35-105       |
| <i>MW/ Stabw</i>       | 68,38 ± 53,3       | 32,52 ± 19,9         | 140,31±129,7 |

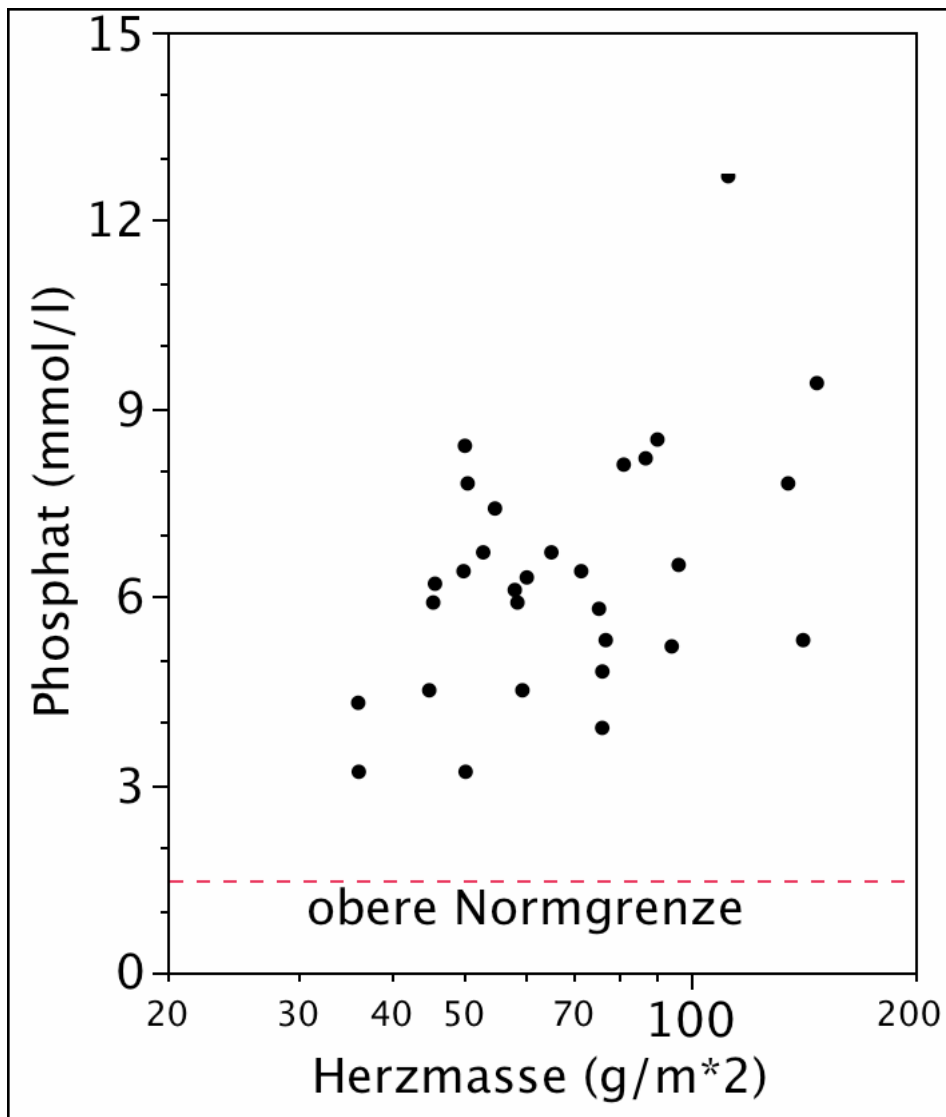
### 3.1.4.2 Sekundärer Hyperparathyreoidismus und Herzmasse

Die Tabelle 14 zeigt die p-Werte der Korrelationen von Phosphat und PTH mit der Herzmasse. Die Patienten mit hohen Phosphatwerten haben deutlich höhere Herzmassewerte und korrelieren positiv signifikant.

**Tabelle 14:** Korrelationen von PTH und P mit Herzmasse

|     | <b>MM abs 1</b> | <b>MM norm 1</b> | <b>MM abs 2</b> | <b>MM norm 2</b> |
|-----|-----------------|------------------|-----------------|------------------|
| PTH | p= 0,3090       | p= 0,4040        | p= 0,2308       | p= 0,2368        |
| P   | p= 0,0230       | p= 0,0242        | p= 0,0294       | p= 0,0121        |

**Legende:** Der p-Wert ergibt sich aus Berechnungen mit Hilfe des Spearman's rho Tests. Das Signifikanzniveau ist nach Bonferroni-Holm adjustiert. Demnach ist in dieser Tabelle keine positive Signifikanz nachweisbar.



**Abb. 8: Phosphat und Herzmasse**

Die einzelnen Punkte stellen die Werte für Phosphat im Verhältnis zu der Höhe der Herzmasse dar. Als rot gestrichelte Linie ist die obere Normgrenze für Phosphat eingezeichnet. Alle Patienten liegen hier über der Norm.

### 3.1.5 Entzündung

#### 3.1.5.1 Entzündung – Wertetabellen

Die Tabellen 15 und 16 umfassen die Parameter CRP, Leukozyten vor und nach Dialyse und Fibrinogen. Es wird eine leichte Erhöhung von CRP und ein deutlich gesteigertes Fibrinogen ersichtlich. Dies kann für ein chronisches Ent-

zündungsgeschehen sprechen. Die Leukozytenwerte befinden sich im Normbereich.

**Tabelle 15:** Hinweise für ein Entzündungsgeschehen (1)

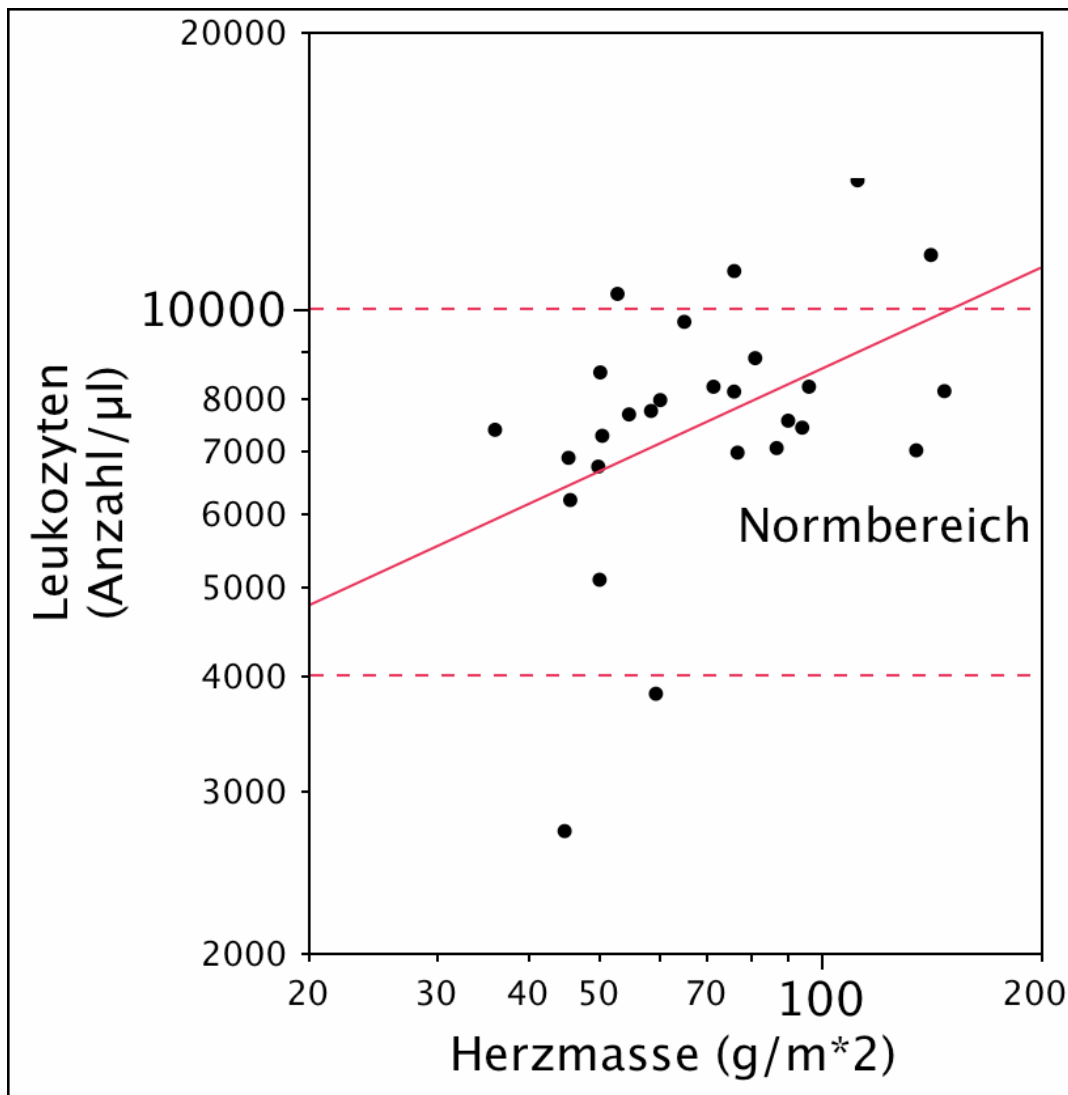
|                                  | <b>Leukozyten vor HD</b>     | <b>Leukozyten nach HD</b>    |
|----------------------------------|------------------------------|------------------------------|
|                                  | <b>{1/<math>\mu</math>l}</b> | <b>{1/<math>\mu</math>l}</b> |
| <i>Referenzbereich</i>           | 4000-9500                    | 4000-9500                    |
| <i>MW <math>\pm</math> Stabw</i> | 7800,9 $\pm$ 2340,8          | 7864,4 $\pm$ 2137,2          |

**Tabelle 16:** Hinweise für ein Entzündungsgeschehen (2)

|                                  | <b>CRP</b>     | <b>Fibrinogen</b>              |
|----------------------------------|----------------|--------------------------------|
|                                  | <b>{mg/dl}</b> | <b>{<math>\mu</math>mol/l}</b> |
| <i>Referenzbereich</i>           | <0,5           | 170-410                        |
| <i>MW <math>\pm</math> Stabw</i> | 1,33 $\pm$ 1,8 | 450,7 $\pm$ 147,6              |

### 3.1.5.2 Entzündung und Herzmasse

Um die Frage zu klären, ob ein chronisches Entzündungsgeschehen Einfluss auf eine Herzmassezunahme hat, werden die Leukozytenwerte mit der Herzmasse der MRT-Untersuchung (MM) korreliert. Es ergibt sich ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen Leukozyten 2 und Herzmasse 2 normalisiert ( $p= 0,0170$ ).

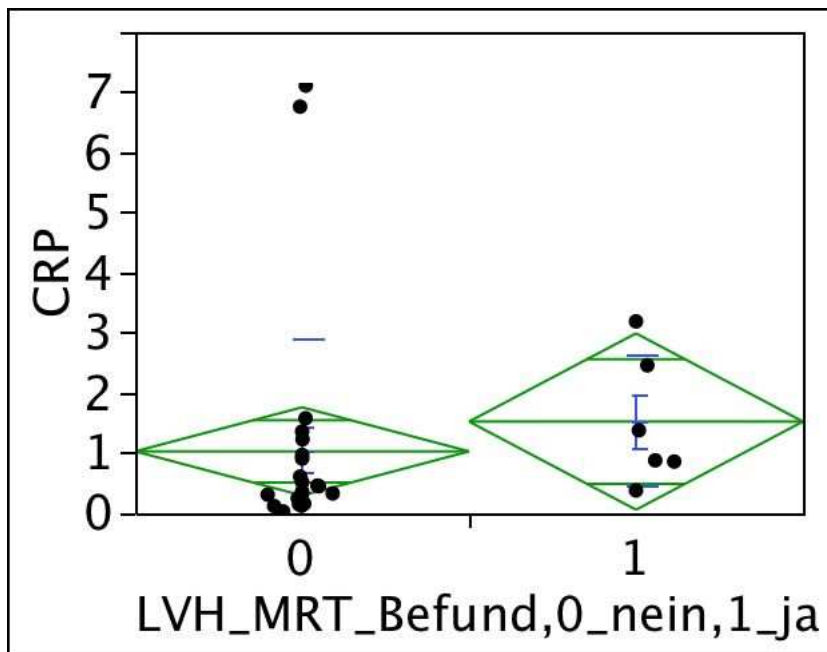


**Abb. 9: Leukozyten 2 und Herzmasse**

Die Leukozyten nach Dialyse sind als Punkte in Bezug zur normalisierten Herzmasse (nach Dialyse) des gleichen Patienten dargestellt. Die gestrichelten roten Linien umgeben den Normbereich für Leukozyten. Die rote Gerade verdeutlicht einen Zusammenhang beider Parameter.

### 3.1.5.3 Entzündung und LVH

Abbildung 10 zeigt eine Korrelation von CRP, das bei den Patienten nur vor Dialyse ermittelt wurde, mit dem Befund einer LVH anhand der MRT-Untersuchung. Hieraus ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen LVH und CRP (Welch-Test:  $p= 0,4098$ ). Fibrinogen korreliert nicht signifikant mit der Herzmasse (Spearman's rho:  $p= 0,1919$ ).



**Abb. 10: Korrelation von CRP und LVH**

Die Punkte stellen die Werte für CRP dar, die grünen Rauten umgeben 95% aller Werte. Sie sind durch eine Mittellinie, die den Mittelwert aller Patienten darstellt, halbiert. Gruppe 0 umfasst alle Patienten ohne LVH, Gruppe 1 alle Patienten mit LVH.

Tabelle 17 gibt die Korrelationen von Fibrinogen und CRP mit der Herzmasse normalisiert (norm) und absolut (abs), vor (MM 1) und nach Dialyse (MM 2) wieder. Daraus wird deutlich, dass es unter den korrelierten Variablen keinen signifikanten Zusammenhang gibt.

**Tabelle 17:** Korrelationen von Fibrinogen und CRP mit der Herzmasse

|                   | <b>MM abs 1</b> | <b>MM abs 2</b> | <b>MM norm 1</b> | <b>MM norm 2</b> |
|-------------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|
| <b>Fibrinogen</b> | p= 0,2343       | p= 0,3036       | p= 0,1458        | p= 0,1919        |
| <b>CRP</b>        | p= 0,7375       | p= 0,7873       | p= 0,5463        | p= 0,3900        |

**Legende:** p-Werte nach Spearman's rho-Test ermittelt

### 3.1.6 Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS)

#### 3.1.6.1 RAAS - Wertetabellen

In den folgenden Tabellen 18 und 19 sind die Messwerte für ACE, Aldosteron und Renin vor und nach Dialyse mit Mittelwerten und Standardabweichung aufgelistet.

Renin und Aldosteron 1 und 2 sind bei allen Patienten erhöht. ACE befindet sich im Normbereich.

**Tabelle 18:** Renin-Angiotensin-Aldosteron System (1)

|                        | <b>Renin 1</b><br><b>{ng/ml}</b> | <b>Renin 2</b><br><b>{ng/ml}</b> | <b>ACE</b><br><b>{U/l}</b> |
|------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------|
| <i>Referenzbereich</i> | 0,12-1,59                        | 0,12-1,59                        | 8-21                       |
| <i>MW ± Stabw</i>      | 5,76 ± 7,7                       | 7,92 ± 9,3                       | 14,68 ± 6,2                |

**Tabelle 19:** Renin-Angiotensin-Aldosteron System (2)

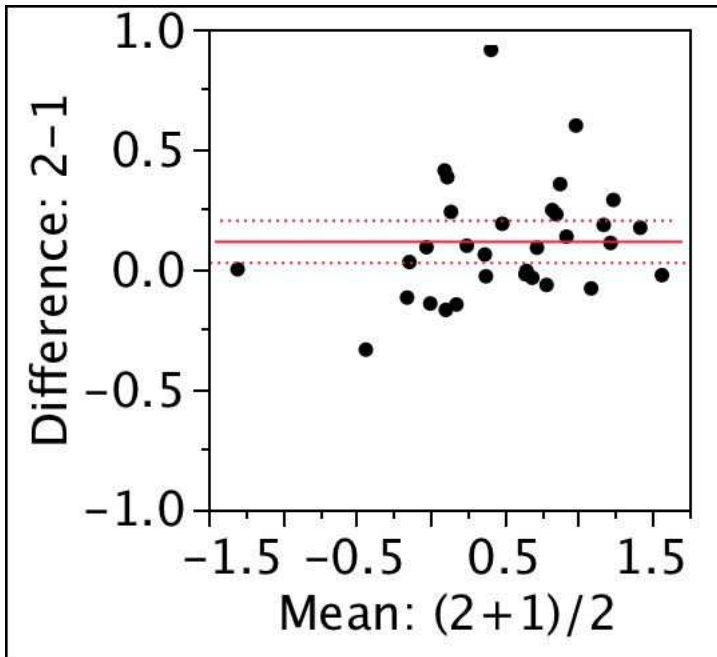
|                        | <b>Aldo 1</b><br><b>{pg/ml}</b> | <b>Aldo 2</b><br><b>{pg/ml}</b> |
|------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| <i>Referenzbereich</i> | 10-160                          | 10-160                          |
| <i>MW ± Stabw</i>      | 719,50 ± 1084                   | 549,00 ± 950,9                  |

#### 3.1.6.2 RAAS – Differenz Zeitpunkt 2-1

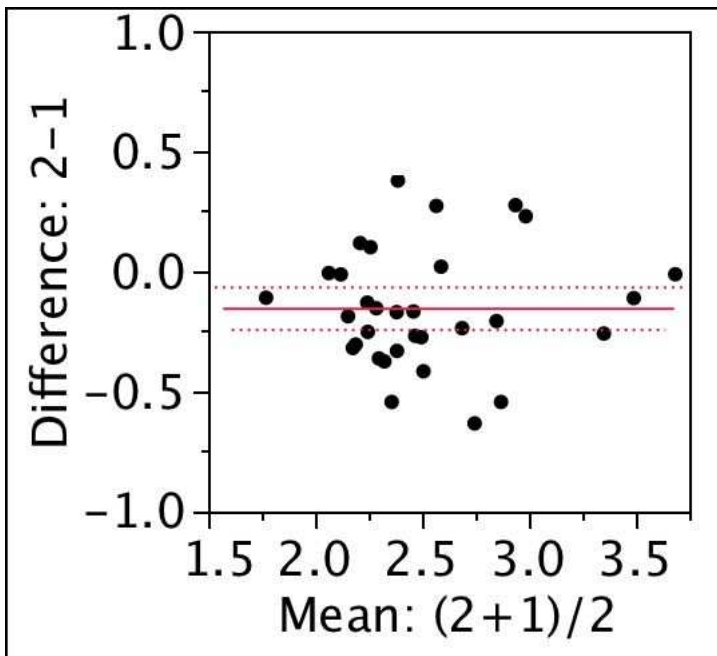
Die folgenden Abbildungen 11 und 12 zeigen die Differenzen der Zeitpunkte 2-1 (nach Dialyse (2) minus vor Dialyse (1)) der Parameter Renin und Aldosteron.

Die statistische Auswertung erfolgt durch einen paarigen T-Test. Die Differenzen von Renin (30,06 %) und Aldosteron (-30,24 %) sind in 10er-Logarithmen dargestellt.

Für ACE sind keine Differenzen vorhanden, da die Messung von ACE ausschließlich zum Zeitpunkt 1 stattfand.



**Abb. 11: Differenz von Renin 2-1**  
 Die Punkte geben die Differenzen 2 (Renin nach Dialyse gemessen) minus 1 (Renin vor Dialyse gemessen) wieder. Dabei stellt die rote Linie die Mittellinie aller Differenzen dar.



**Abb. 12: Differenz von Aldo 2-1**  
 Die Punkte geben die Differenzen 2 (Aldo nach Dialyse gemessen) minus 1 (Aldo vor Dialyse gemessen) wieder. Dabei stellt die rote Linie die Mittellinie aller Differenzen dar.



### 3.1.6.3 RAAS, Herzmasse und Medikation

Tabelle 20 zeigt den Unterschied der Mittelwerte mit Standardabweichung für ACE, Renin, Aldosteron und Herzmasse zwischen Patienten, die eine Therapie mit ACE-Hemmern u/o AT II-Antagonisten erhalten und Patienten ohne eine solche Therapie. Zur Beurteilung der statistischen Signifikanz wird der Welch-Test angewandt. Zwischen den beiden Gruppen zeigen sich in den Mittelwerten deutliche Unterschiede. So liegen die Werte für ACE, Aldo 1 und 2 der Patienten mit Medikation unter den Werten der Patienten ohne medikamentöse Therapie. Für Renin 1, 2 und Herzmasse 1, 2, normalisiert und absolut, finden sich deutlich höhere Werte bei Patienten mit ACE-Hemmer u/o AT II-Antagonist. Anhand des Welch-Tests lässt sich eine signifikante Korrelation zwischen ACE und Medikation mit ACE-Hemmer u/o AT II-Antagonist zeigen. Die Patienten mit Therapie haben demnach niedrigere Werte für ACE und umgekehrt. Zudem findet sich eine positive Korrelation zwischen Mediaktion und absoluter Herzmasse der Messung vor Dialyse. Patienten mit Medikation zeigen hier höhere Werte für die Herzmasse.

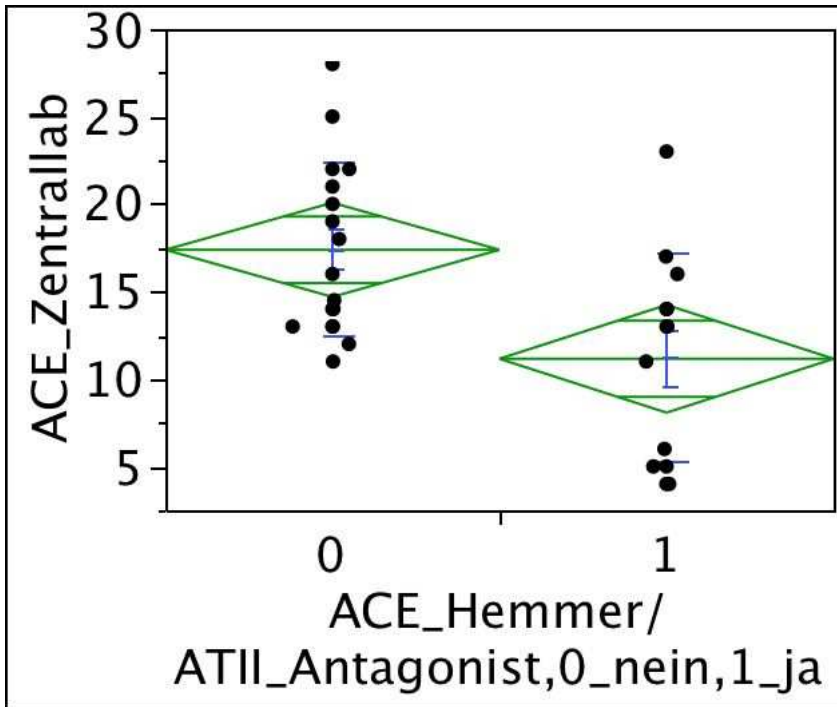
**Tabelle 20:** Reaktion des RAAS bzw. Myokards auf die Medikation

|                                    | <b>Patienten<br/>mit<br/>ACE-Hemmer u/o<br/>AT II-Antagonist</b> | <b>Patienten<br/>ohne<br/>ACE-Hemmer u/o<br/>AT II-Antagonist</b> | <b>Welch Test<br/>(p-Wert)</b> |
|------------------------------------|--|---|--------------------------------|
| <b>ACE {U/l}</b>                   | 11,15 ± 5,9  | 17,38 ± 5,0   | 0,0057 (S)                     |
| <b>Renin 1 {ng/ml}</b>             | 7,68 ± 10,3  | 4,27 ± 4,7  | 0,2661 (NS)                    |
| <b>Renin 2 {ng/ml}</b>             | 10,56 ± 12,0   | 5,86 ± 6,1  | 0,1973 (NS)                    |
| <b>Aldo 1 {pg/ml}</b>              | 279,57 ± 204,5   | 1061,61 ± 1351,8  | 0,0264 (S)                     |
| <b>Aldo 2 {pg/ml}</b>              | 252,79 ± 304,6   | 779,44 ± 1203,9   | 0,0898 (NS)                    |
| <b>MM abs 1 {g}</b>                | 154,38 ± 46,4  | 115,91 ± 35,4   | 0,0202 (S)                     |
| <b>MM abs 2 {g}</b>                | 153,18 ± 58,7  | 116,34 ± 41,1   | 0,0676 (NS)                    |
| <b>MM norm 1 {g/m<sup>2</sup>}</b> | 82,04 ± 27,8   | 63,49 ± 19,9  | 0,0526 (NS)                    |
| <b>MM norm 2 {g/m<sup>2</sup>}</b> | 83,49 ± 35,5   | 60,95 ± 26,8  | 0,0674 (NS)                    |

**Legende:** Die Spalte „Welch Test“ gibt die p-Werte der einzelnen Korrelationen wieder. In den Klammern befindet sich S für signifikant und NS für nicht signifikant zur Erläuterung. MM steht für Herzmasse, 1 für den Wert vor Dialyse und 2 für den Wert nach Dialyse.

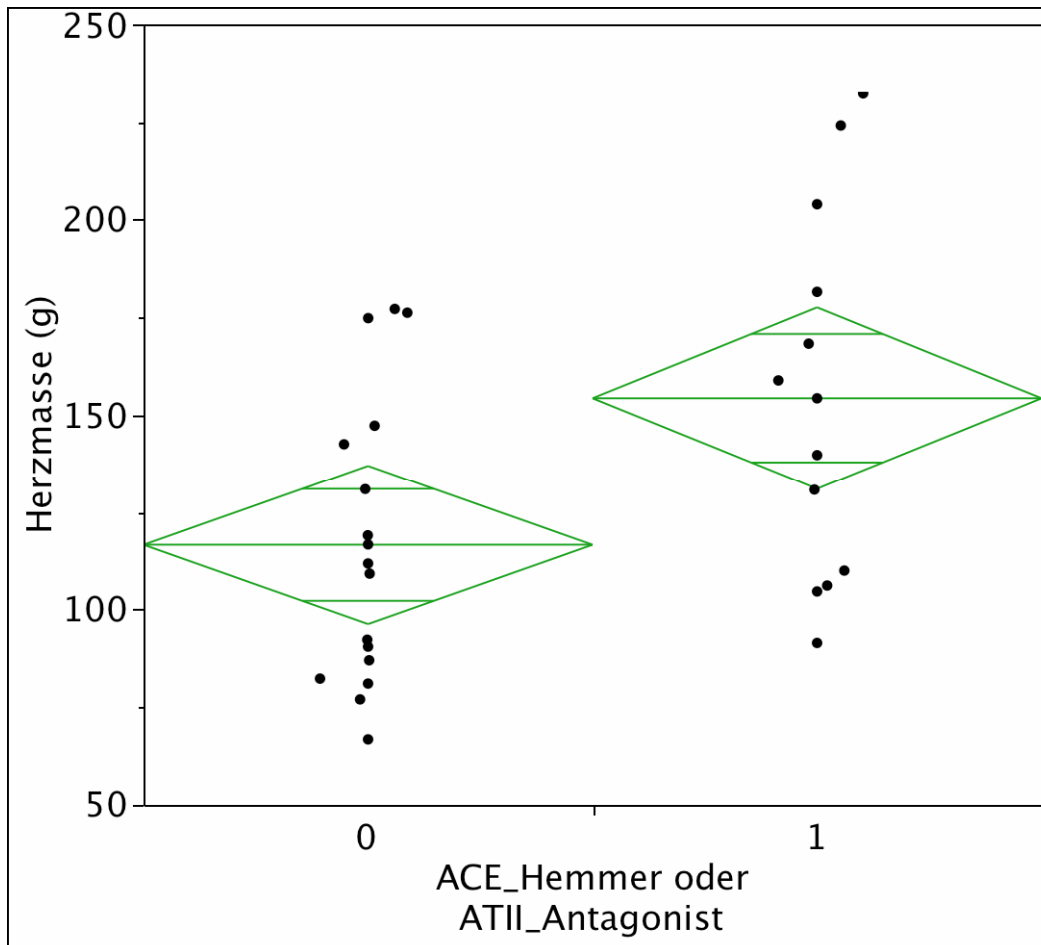
#### 3.1.6.4 Auswirkungen der Medikation

Die folgenden Abbildungen 13 und 14 vergleichen die Parameter ACE und Herzmasse 1 absolut zwischen Patienten, die einer Therapie mit ACE-Hemmern u/o AT II-Antagonisten unterliegen, und Patienten, die keine Therapie erhalten. Anhand der p-Werte im Welch-Test für Abb. 13 ( $p = 0,0057$ ) und Abb. 14 ( $p=0,0202$ ) lässt sich für beide Berechnungen eine positive Signifikanz feststellen.



**Abb. 13: ACE und Medikation**

Dargestellt ist die Gruppe 0 (Patienten ohne ACE-Hemmer oder ATII-Antagonist) und Gruppe 1 (Patienten mit ACE-Hemmer oder ATII-Antagonist) Beide Gruppen werden hinsichtlich der Höhe von ACE unterschieden. Dabei zeigt sich ein höheres ACE der Gruppe 0. Die grünen Rauten geben die Mittelwerte mit Standardabweichung beider Gruppen an.



**Abb. 14: Herzmasse und Medikation**

Hier werden die Patienten in 2 Gruppen eingeteilt, mit oder ohne Therapie durch ACE-Hemmer u/o AT II-Antagonist, und hinsichtlich ihrer Herzmasse unterschieden. Dabei zeigen Patienten mit Therapie eine höhere Herzmasse. Die grünen Rauten umgeben die Mittelwerte mit Standardabweichung der Patientengruppen. Die einzelnen Punkte geben die absoluten Herzmassewerte vor Dialyse an.

### 3.1.6.5 RAAS und Herzmasse

Tabelle 21 gibt eine Zusammenstellung der Korrelationen von ACE, Renin 1, Renin 2, Aldo 1 und Aldo 2 mit der Herzmasse 1, 2, normalisiert und absolut wieder.

Dabei zeigt sich ausschließlich für ACE ein signifikanter Zusammenhang mit der Herzmasse. Zwischen ACE und absoluter Herzmasse 2 findet sich gerade kein signifikanter Zusammenhang mehr.

**Tabelle 21:** Korrelationen ACE, Renin und Aldosteron mit Herzmasse

|                | <b>MM abs 1</b> | <b>MM abs 2</b> | <b>MM norm 1</b> | <b>MM norm 2</b> |
|----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|
| <b>ACE</b>     | p= 0,0158       | p= 0,0538       | P= 0,0185        | p= 0,0360        |
| <b>Renin 1</b> | p= 0,1778       | p= 0,3209       | p= 0,5281        | p= 0,3532        |
| <b>Renin 2</b> | p= 0,4593       | p= 0,6722       | p= 0,9382        | p= 0,7108        |
| <b>Aldo 1</b>  | p= 0,2867       | p= 0,1814       | p= 0,2078        | p= 0,1391        |
| <b>Aldo 2</b>  | p= 0,6159       | p= 0,4665       | p= 0,3635        | p= 0,3629        |

**Legende:** Die p-Werte entstammen den Berechnungen des Spearman's rho-Tests. Das Signifikanzniveau wird nach Bonferroni-Holm adjustiert.

### 3.1.6.6 Aldosteron und Dialysejahre

Aldosteron zeigt bei Patienten, die bereits länger in Dialysebehandlung sind, höhere Werte als Patienten mit gerade begonnener Therapie. Eine statistisch positive Signifikanz zeigt sich in folgender Tabelle 22:

**Tabelle 22:** Korrelation Aldosteron und Dialysejahre

| <b>Aldo</b> | <b>Dialysejahre</b>  |
|-------------|----------------------|
|             | <b>Prob &gt;  p </b> |
| 1           | p= 0,0003            |
| 2           | p= 0,0029            |

**Legende:** Die P-Werte sind nach dem Welch-Test berechnet und nach BH adjustiert.

### 3.1.7 Diabetes, Myokardischämien, LVH und MRT-Volumetrie

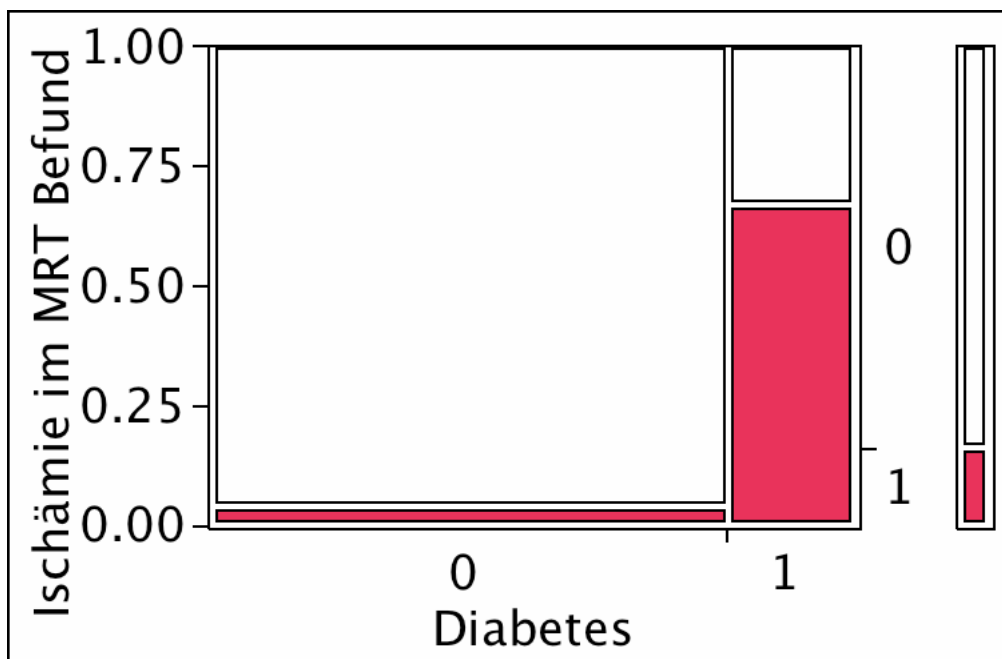
#### 3.1.7.1 Diabetes und Ischämie

Die Darstellung in Abbildung 15 zeigt die Assoziation von Diabetikern zu Nicht-diabetikern mit Ischämiezeichen im MRT.

Betrachtet man alle Patienten mit und ohne Ischämie, so fällt auf, dass 4 von 5 Patienten mit ischämischen Zeichen an einem Diabetes erkrankt sind.

Nur 1 Patient mit klinisch stummer Ischämie ist Nicht-Diabetiker.

Anhand der Assoziation zwischen Diabetes und Ischämie im MRT-Befund durch einen 2-seitigen Fischer-Test erhält man eine eindeutige Signifikanz ( $p=0,0020$ ).



**Abb. 15: Diabetes und Ischämie im MRT-Befund**

Die Abbildung zeigt in Gruppe 1 alle Studienpatienten, die an Diabetes erkrankt sind (6 von 32 Patienten). Anhand des roten Feldes sind alle Patienten mit Ischämie im Befund hervorgehoben. Es ist nur ein Patient mit Ischämie im MRT-Befund Nicht-Diabetiker. Alle restlichen Patienten mit Ischämiebefund sind an Diabetes erkrankt.

### 3.1.7.2 Diabetes und Herzmasse

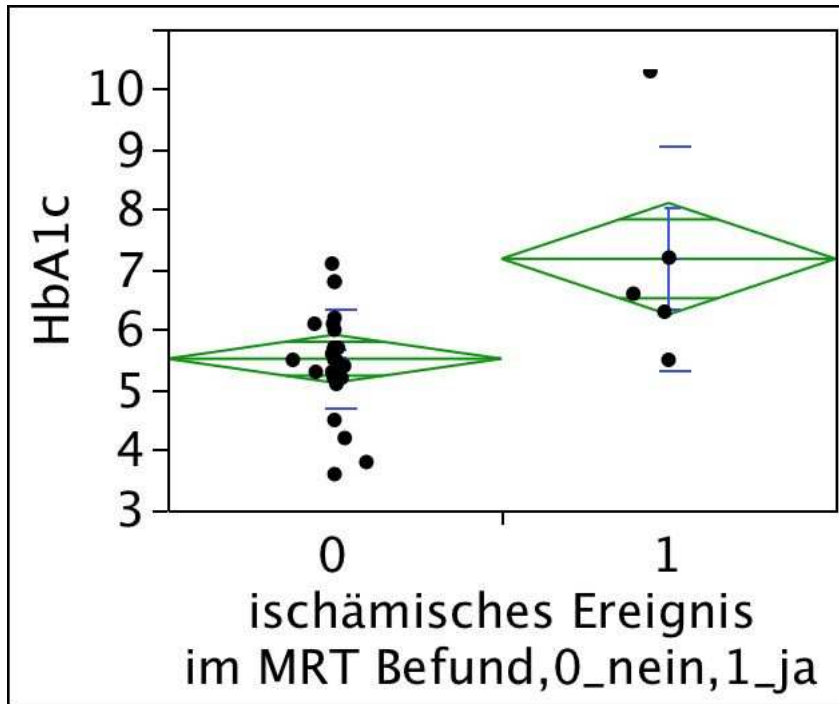
Tabelle 23 listet die Herzmasse im Vergleich zu Diabetikern und Nicht-Diabetikern auf. Zusätzlich sind die p-Werte für die Korrelationen von Diabetes (aus der Patientenanamnese) mit der Herzmasse absolut und normalisiert zu beiden Messzeitpunkten aufgeführt. Der p-Wert ist durch den Welch-Test ermittelt.

**Tabelle 23:** Herzmasse der Diabetiker und Nicht-Diabetiker

|                 | <b>MM abs 1</b> | <b>MM norm 1</b>         | <b>MM abs 2</b> | <b>MM norm 2</b>         |
|-----------------|-----------------|--------------------------|-----------------|--------------------------|
| <b>Diabetes</b> | <b>{g}</b>      | <b>{g/m<sup>2</sup>}</b> | <b>{g}</b>      | <b>{g/m<sup>2</sup>}</b> |
| Ja              | 156,89 ± 62,9   | 84,89 ± 37,6             | 163,48 ± 76,1   | 90,31 ± 45,0             |
| Nein            | 126,09 ± 37,6   | 68,00 ± 20,5             | 124,52 ± 42,8   | 65,62 ± 27,5             |
| p-Wert          | p= 0,2945       | p= 0,3304                | p= 0,2743       | p= 0,2458                |

### 3.1.7.3 HbA1c und Ischämie

Abbildung 16 veranschaulicht den Zusammenhang von HbA1c und ischämischem Ereignis im MRT-Befund (Welch p= 0,1147).



**Abb. 16: HbA1c und Ischämie im MRT-Befund**

Hier sind die Werte für HbA1c der Patienten ohne ischämisches Ereignis im MRT-Befund (0) den Patienten mit ischämischem Ereignis im MRT-Befund (1) als Punkte gegenübergestellt. Die beiden Gruppen unterscheiden sich in der Höhe des HbA1c-Wertes. Die grünen Rauten umfassen 95 % aller Patienten einer Gruppe.

### 3.1.7.4 HbA1c und Herzmasse

Korreliert man HbA1c mit der Herzmasse so kann man hierbei keinen Zusammenhang zwischen den Parametern feststellen. Siehe hierzu Tabelle 24.

**Tabelle 24:** Korrelationen MM 1 und 2 mit HbA1c; p-Werte nach Welch-Test

|              | MM abs 1  | MM abs 2  | MM norm 1 | MM norm 2 |
|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <b>HbA1c</b> | P= 0,7892 | p= 0,7944 | P= 0,9319 | p= 0,7808 |

Betrachtet man alle Patienten mit über der Norm erhöhten Werten für HbA1c (Norm: 6,1 mg%), so fällt bei diesen Patienten eine erhöhte EF auf. In der statistischen Korrelation ist allerdings eine Signifikanz feststellbar, wie es Tabelle 25 veranschaulicht.



**Tabelle 25:** p-Werte der Korrelation HbA1c mit EF der MRT-Volumetrie

|              | <b>EF_MRT1</b> | <b>EF_MRT2</b> |
|--------------|----------------|----------------|
| <b>HbA1c</b> | P= 0,0136      | p= 0,0034      |

## **3.2 MRT**

### **3.2.1 MRT-Befunde**

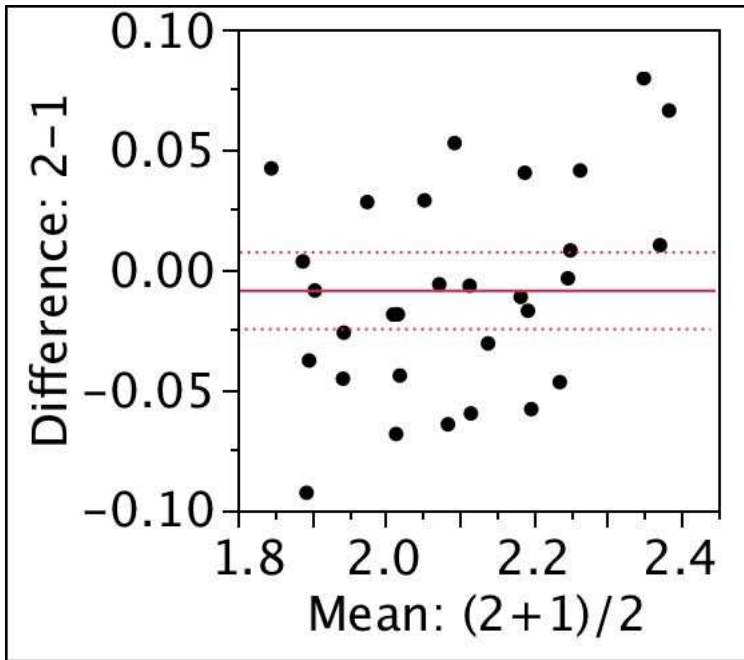
- 10 Patienten haben einen Normalbefund
- Pathologische Befunde finden sich bei 21 Patienten, darunter:
  - o 1 x hämodynamisch relevante Volumenreduktion nach Hämodialyse
  - o 4 x konzentrische LVH
  - o 3 x beginnende LVH
  - o 1 x linksventrikuläre Ventrikeldilatation
  - o 1 x linksatrioventrikuläre Dilatation
  - o 1 x leichte Globaldilatation
  - o 5 x reduzierte LV-Globalfunktion nach Hämodialyse; EF 30-56 %
  - o 5 x V.a. ischämisches Ereignis bei Septumakinesie
  - o 1 x V.a. urämische Kardiomyopathie
  - o 4 x Aortenklappenstenose
  - o 3 x Aortenklappeninsuffizienz
  - o 1 x Mitralinsuffizienz
  - o 1 x erhöhtes EDV

### **3.2.2 Herzmasse**

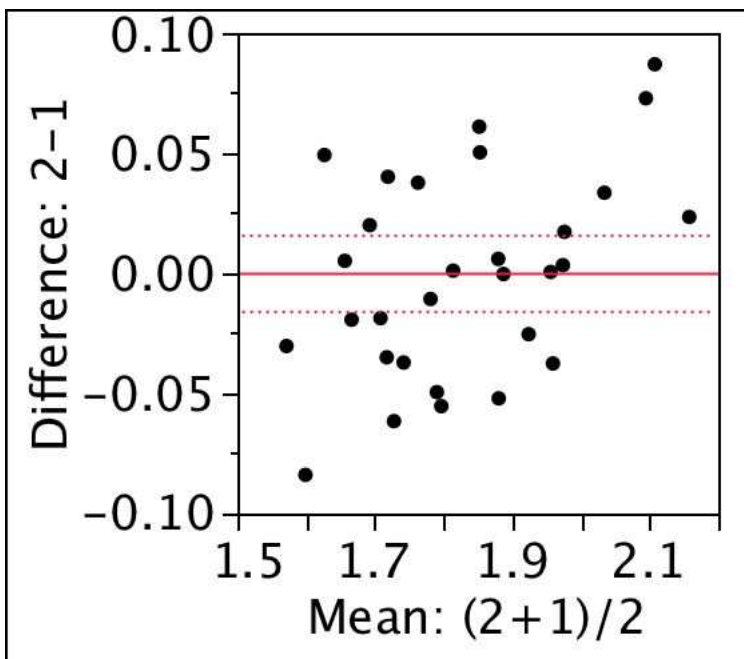
Die absolute Herzmasse zeigt einen MW von  $132,05 \pm 44,1$  g (Wertebereich zwischen 66,80 - 232,37 g) vor Dialyse und  $132,31 \pm 52,0$  g (Wertebereich zwischen 70,33 - 261,00 g) nach Dialyse. Betrachtet man die Werte normalisiert nach Körperoberfläche, so ergibt sich für die Herzmasse vor Dialyse ein MW von  $71,27 \pm 24,9$  g/m<sup>2</sup> (Wertebereich 38,60 - 139,98 g/m<sup>2</sup>) und nach Dialyse ein MW von  $70,40 \pm 32,2$  g/m<sup>2</sup> (Wertebereich 36,00 - 147,75 g/m<sup>2</sup>).

#### **3.2.2.1 Herzmasse – Differenz Zeitpunkt 2-1**

Die Abbildungen 17 und 18 zeigen die absolute und normalisierte Herzmasse als Differenz von Zeitpunkt 2, nach Dialyse, minus Zeitpunkt 1, vor Dialyse (paariger T-Test: Herzmasse absolut  $p=0,2682$  und Herzmasse normalisiert  $p=0,9725$ ). Die Messungen weisen bezüglich der Herzmasse keine signifikanten Unterschiede zwischen den 2 Messzeitpunkten auf.



**Abb. 17: Differenz 2-1 der Herzmasse\_MRT absolut** nach Dialyse minus vor Dialyse. Die einzelnen Punkte zeigen die ermittelten Differenzen für jeden Patienten. Die rote Gerade stellt den Mittelwert der Differenzen aller Patienten dar.



**Abb. 18: Differenz 2-1 der Herzmasse\_MRT normalisiert** nach Dialyse minus vor Dialyse. Die einzelnen Punkte zeigen die ermittelten Differenzen für jeden Patienten. Die rote Gerade stellt den Mittelwert der Differenzen aller Patienten dar.

### **3.2.3 MRT- Volumetrie**

Die Tabelle 26 umfasst die mit dem MRT gemessenen und mittels Argus-Software erarbeiteten Volumetriewerte als Mittelwerte mit Standardabweichung. Zur genaueren Beurteilung der Ergebnisse ist eine Spalte mit Normwerten eingefügt. Die Normwerte stammen aus einer Studie der Radiologischen Klinik, Abteilung für Radiologische Diagnostik der Eberhard Karls Universität Tübingen. Die Ermittlung dieser Normwerte wurde anhand von 14 Probandenmessungen erhoben und in gleicher Weise wie die Messungen der Hämodialysepatienten durchgeführt [32].

**Tabelle 26: MRT-Volumetrie vor und nach Dialyse**

|                                       | <b>Patienten<br/>vor Dialyse</b> | <b>Patienten<br/>Nach Dialyse</b> | <b>Normwerte</b> |
|---------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|------------------|
| Herzmasse abs<br>{g}                  | 132,05 ± 44,1                    | 132,31 ± 52,0                     | 94,2 ± 28,1      |
| Herzmasse norm<br>{g/m <sup>2</sup> } | 71,27 ± 24,9                     | 70,40 ± 32,2                      | 47,2 ± 9,1       |
| ESV<br>{ml}                           | 64,74 ± 45,5                     | 54,38 ± 53,5                      | 55,5 ± 17,7      |
| ESI<br>{ml/m <sup>2</sup> }           | 37,47 ± 30,8                     | 30,96 ± 33,9                      | 27,5 ± 6,6       |
| CO<br>{l/min}                         | 5,99 ± 1,7                       | 4,28 ± 1,6                        | 5,2 ± 1,1        |
| CI<br>{l/min/m <sup>2</sup> }         | 3,30 ± 1,0                       | 2,33 ± 1,0                        | 2,9 ± 0,7        |
| SV<br>{ml}                            | 72,56 ± 21,8                     | 51,19 ± 23,2                      | 67,5 ± 17,8      |
| SI<br>{ml/m <sup>2</sup> }            | 39,14 ± 12,2                     | 27,39 ± 14,3                      | 33,5 ± 6,5       |
| EDV<br>{ml}                           | 139,28 ± 45,3                    | 107,52 ± 54,6                     | 123,1 ± 34,2     |
| EDI<br>{ml/m <sup>2</sup> }           | 75,58 ± 26,8                     | 57,88 ± 34,6                      | 61,1 ± 12,3      |
| EF<br>{%}                             | 55,06 ± 15,3                     | 53,66 ± 19,0                      | 55,1 ± 4,3       |

**3.2.3.1 MRT-Volumetrie – Differenz Zeitpunkt 2-1**

Tabelle 27 gibt eine Auflistung der Differenzen 2-1 aller MRT-Volumetrie Parameter wieder. Hier wird deutlich, dass alle Parameter nach Dialyse eine Abnahme zeigen. Nur EF erweist dabei keine statistische Signifikanz.

**Tabelle 27:** : Differenzen 2-1 der MRT-Volumetrie

|            |                         | <b>Differenz 2-1</b> | <b>Differenz 2-1 in %</b> | <b>Signifikanzen</b> |
|------------|-------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|
| <b>EDI</b> | {ml/m <sup>2</sup> }    | -17,2 ± 16,6         | -24,6                     | p< 0,0001            |
| <b>EDV</b> | {ml}                    | -35,2 ± 28,0         | -26,0                     | p< 0,0001            |
| <b>CI</b>  | {l/min/m <sup>2</sup> } | -0,9 ± 0,8           | -29,0                     | p< 0,0001            |
| <b>CO</b>  | {l/min}                 | -1,8 ± 1,3           | -30,4                     | p< 0,0001            |
| <b>SI</b>  | {ml/m <sup>2</sup> }    | -11,4 ± 9,1          | -30,9                     | p< 0,0001            |
| <b>SV</b>  | {ml}                    | -22,3 ± 16,2         | -32,2                     | p< 0,0001            |
| <b>ESI</b> | {ml/m <sup>2</sup> }    | -6,3 ± 10,9          | -20,8                     | p< 0,0001            |
| <b>ESV</b> | {ml}                    | -11,7 ± 16,2         | -22,3                     | p< 0,0001            |
| <b>EF</b>  | {%}                     | -3,0 ± 12,5          | -1,6                      | NS                   |

### 3.2.4 MRT-Volumetrie und Herzmasse

Die absoluten Myokardmassewerte werden mit den MRT-Volumetriewerten korreliert.

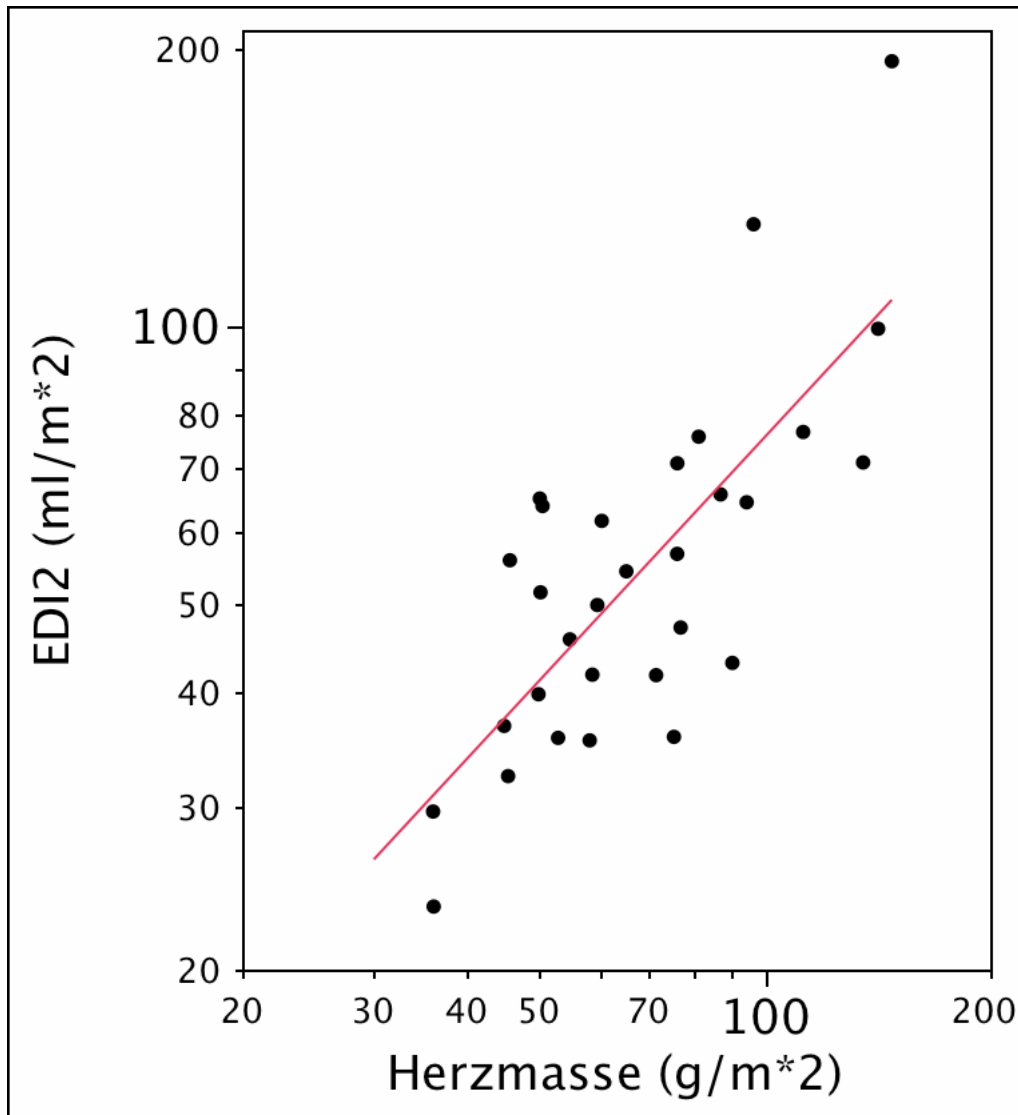
Die Tabelle 28 listet die Ergebnisse dieser Korrelationen auf. Eine statistische Signifikanz ist für die Korrelationen von EDV und EDI mit den Herzmasseparametern ersichtlich.

Für alle anderen Parameter ist kein Zusammenhang mit der Größe der Herzmasse feststellbar.

**Tabelle 28:** Korrelationen zwischen Herzmasse und MRT-Volumetrie

|     | <b>MM abs 1</b> | <b>MM norm 1</b> | <b>MM abs 2</b> | <b>MM norm 2</b> |
|-----|-----------------|------------------|-----------------|------------------|
| EDI | P< 0,0001       | P< 0,0001        | P< 0,0001       | P< 0,0001        |
| EDV | P< 0,0001       | P< 0,0001        | P< 0,0001       | P< 0,0001        |
| CI  | p= 0,0125       | p= 0,0072        | p= 0,0951       | P= 0,0123        |
| CO  | p= 0,0023       | p= 0,0028        | p= 0,0318       | p= 0,0154        |
| SI  | p= 0,0054       | p= 0,0011        | p= 0,1300       | P= 0,0117        |
| SV  | p= 0,0011       | p= 0,0009        | p= 0,0695       | p= 0,0265        |
| ESI | p= 0,1080       | p= 0,0516        | p= 0,0244       | P= 0,0026        |
| ESV | p= 0,0500       | p= 0,0313        | p= 0,0186       | p= 0,0097        |
| EF  | p= 0,9305       | p= 0,8194        | P= 0,3585       | P= 0,3233        |

Die Darstellung in Abbildung 19 zeigt die hochsignifikante Korrelation von normalisierter Herzmasse mit EDI 2. Ein hohes EDI steht somit im Zusammenhang mit einer erhöhten Herzmasse.



**Abb. 19: EDI 2 und Herzmasse**

Hier ist die normalisierte Herzmasse der MRT-Messung nach Dialyse im Verhältnis zu den Patientenwerten für EDI nach Dialyse in Punkten dargestellt. Die rote Gerade macht den signifikanten Zusammenhang beider Parameter deutlich.



## 3.3 Impedanz

### 3.3.1 Qualität der Messung

Über die Qualität der Messung durch die Impedanzkardiographie gibt der Parameter „gut“ des Impedanzgerätes Auskunft. Dabei können die Werte zwischen 0 - 100 % liegen. Die Tabellen 29 und 30 zeigen die Mittelwerte für „gut“ aller Patienten vor, während und nach Dialyse.

**Tabelle 29:** „gut“-Mittelwerte und Standardabweichung

| „gut“-Mittelwerte aller Patienten | <b>Gesamte Messung</b> | <b>15 min vor Dialyse</b> |
|-----------------------------------|------------------------|---------------------------|
| Wertebereich in %:                | 16,19 - 84,38          | 5,00 - 92,61              |
| MW $\pm$ Stabw in %:              | 42,72 $\pm$ 18,03      | 31,75 $\pm$ 18,73         |

**Tabelle 30:** „gut“-Mittelwerte und Standardabweichung nach Dialyse

| „gut“-Mittelwerte aller Patienten | <b>15 min nach Dialyse</b> |
|-----------------------------------|----------------------------|
| Wertebereich in %:                | 7,44 - 88,00               |
| MW $\pm$ Stabw in %:              | 36,28 $\pm$ 19,24          |

### 3.3.2 Impedanzvolumetrie – Differenzen Zeitpunkt 2-1

Bildet man eine Differenz der Werte des 2. Zeitpunkts minus die Werte des 1. Zeitpunkts für jeden Parameter der Impedanzvolumetrie, so ergibt sich für SV, SI, EF, LVET und TFC eine signifikante Abnahme. Die Parameter CO, CI, EDV, EDI und ER fallen nach Dialyse ebenfalls ab, das Signifikanzniveau kann jedoch nicht erreicht werden. Nur für PEP wird ein signifikanter Anstieg nach Dialyse deutlich. Tabelle 31 beinhaltet sämtliche Parameter der Impedanzvolumetrie und deren Differenzen 2-1 mit p-Wert und Signifikanzniveau.

**Tabelle 31:** Impedanzvolumetrie vor und nach Dialyse im Vergleich

|                               | <b>Patienten<br/>vor<br/>Dialyse</b> | <b>Patienten<br/>nach<br/>Dialyse</b> | <b>Differenz<br/>2-1</b> | <b>p-Wert</b> | <b>Sig?</b> |
|-------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|---------------|-------------|
| CO<br>{l/min}                 | 5,40 ± 2,2                           | 4,40 ± 2,0                            | -0,92                    | 0,0481        | NS          |
| CI<br>{l/min/m <sup>2</sup> } | 2,90 ± 1,2                           | 2,50 ± 1,2                            | -18,19%                  | 0,0277        | NS          |
| SV<br>{ml}                    | 75,80 ± 30,1                         | 56,10 ± 22,8                          | -19,66                   | 0,0009        | S           |
| SI<br>{ml/m <sup>2</sup> }    | 40,60 ± 15,4                         | 30,30 ± 13,9                          | -10,32                   | 0,0008        | S           |
| EDV<br>{ml}                   | 118,80 ± 39,9                        | 103,9 ± 42,8                          | -14,88                   | 0,0567        | NS          |
| EDI<br>{ml/m <sup>2</sup> }   | 64,30 ± 21,6                         | 57,20 ± 24,7                          | -13,17%                  | 0,0482        | NS          |
| EF<br>{%}                     | 63,40 ± 11,5                         | 53,60 ± 12,9                          | -9,75                    | 0,0004        | S           |
| LVET<br>{ms}                  | 280,90 ± 58,3                        | 240,60 ± 46,3                         | -40,26                   | 0,0025        | S           |
| PEP<br>{ms}                   | 80,30 ± 34,1                         | 105,10 ± 33,8                         | +24,81                   | 0,0009        | S           |
| TFC<br>{1/Ohm}                | 0,05 ± 0,01                          | 0,04 ± 0,01                           | -0,009                   | < 0,0001      | S           |

**Legende:** Die Parameter CI und EDI werden für die statistischen Berechnungen logarithmiert, da sie primär keine Normalverteilung zeigen. Somit stellt deren Differenzangabe einen Prozentwert dar. Die Spalte Sig? gibt die Signifikanz der Parameter wieder, S für signifikant, NS für nicht signifikant.

### 3.4 Vergleich MRT und Impedanz

Tabelle 32 listet die Impedanz- und MRT-Volumetriewerte als Mittelwerte mit Standardabweichung auf. Der p-Wert gibt die Korrelation der einzelnen Parameter wieder und zeigt keine signifikante Abweichung der Ergebnisse beider Methoden.

**Tabelle 32:** Vergleich der Impedanzvolumetrie mit der MRT-Volumetrie

|                                 | <b>Impedanz-<br/>volumetrie</b> | <b>MRT-<br/>Volumetrie</b> | <b>p-Wert</b> | <b>Sig?<br/>(S/NS)</b> |
|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------|---------------|------------------------|
| CO 1<br>{l/min}                 | 5,40 ± 2,2                      | 5,99 ± 1,7                 | 0,5217        | NS                     |
| CO 2<br>{l/min}                 | 4,40 ± 2,0                      | 4,28 ± 1,6                 | 0,7721        | NS                     |
| CI 1<br>{l/min/m <sup>2</sup> } | 2,90 ± 1,2                      | 3,30 ± 1,0                 | 0,8836        | NS                     |
| CI 2<br>{l/min/m <sup>2</sup> } | 2,50 ± 1,2                      | 2,33 ± 1,0                 | 0,9708        | NS                     |
| SV 1<br>{ml}                    | 75,80 ± 30,1                    | 72,56 ± 21,8               | 0,5483        | NS                     |
| SV 2<br>{ml}                    | 56,10 ± 22,8                    | 51,19 ± 23,2               | 0,2556        | NS                     |
| SI 1<br>{ml/m <sup>2</sup> }    | 40,60 ± 15,4                    | 39,14 ± 12,2               | 0,7753        | NS                     |
| SI 2<br>{ml/m <sup>2</sup> }    | 30,30 ± 13,9                    | 27,39 ± 14,3               | 0,0617        | NS                     |
| EDV 1<br>{ml}                   | 118,80 ± 39,9                   | 139,28 ± 45,3              | 0,7124        | NS                     |
| EDV 2<br>{ml}                   | 103,9 ± 42,8                    | 107,52 ± 54,6              | 0,6544        | NS                     |

|                               |              |              |        |    |
|-------------------------------|--------------|--------------|--------|----|
| EDI 1<br>{ml/m <sup>2</sup> } | 64,30 ± 21,6 | 75,58 ± 26,8 | 0,6243 | NS |
| EDI 2<br>{ml/m <sup>2</sup> } | 57,20 ± 24,7 | 57,88 ± 34,6 | 0,4081 | NS |
| EF 1<br>{%}                   | 63,40 ± 11,5 | 55,06 ± 15,3 | 0,7621 | NS |
| EF 2<br>{%}                   | 53,60 ± 12,9 | 53,66 ± 19,0 | 0,7304 | NS |

**Legende:** In der Tabelle sind die Mittelwerte und Standardabweichungen für die Impedanzvolumetrie und MRT-Volumetrie aufgeführt. Die p-Werte zeigen bei allen Parametern keine signifikante Abweichung, die beiden Untersuchungen unterscheiden sich also nicht signifikant.

## 4 Diskussion

### 4.1 Labor

#### 4.1.1 Anämie

Bei den Patienten liegt im Mittel eine normozytäre normochrome Anämie vor. Der Grund ist ein EPO-Mangel, der bei chronischer Niereninsuffizienz vorhanden ist. Zudem besteht ein Eisenmangel, weshalb die Eisenspeicher intravenös aufgefüllt werden, sodass EPO Wirkung zeigen kann.

Die Erhöhung von Ferritin als Indikator für den Füllungszustand der Eisenspeicher [33], lässt ebenfalls auf die bei chronischer Niereninsuffizienz übliche, intravenöse Eisensubstitution mit folgender Eisenüberladung rückschließen. In Studien wird ein erhöhtes Ferritin als Marker für Morbidität und Mortalität betrachtet. [34].

Des Weiteren kann ein erhöhtes Ferritin die Folge einer Akute-Phase-Reaktion sein. Für das Vorliegen eines Entzündungsgeschehens spricht ebenfalls ein erniedrigtes Transferrin. Die Konstellation eines erhöhten Ferritins und erniedrigten Transferrins, sowie ein latent erhöhtes CRP, geben Hinweise auf ein chronisches Entzündungsgeschehen, einen Tumor oder Infekt. Eine Erklärung

liefert die chronische Niereninsuffizienz und die Dialysebehandlung, die jeweils ein chronisches Entzündungsgeschehen verursachen [34], worauf im folgenden Kapitel „Entzündung“ näher eingegangen wird.

Ferritin und Transferrin werden in der vorliegenden Studie nur prädialysal gemessen, die Reaktion muss daher Folge der vorausgegangenen Behandlungen sein.

Zur weiteren Abklärung der Anämie kann ein Vitamin B12-Mangel ausgeschlossen werden.

Die ermittelten Folsäurewerte zeigen eine starke Erhöhung, die mit der Standardmedikation in Zusammenhang stehen kann.

Aufgrund eines bestehenden Hyperparathyreoidismus bildet sich im Verlauf eine Knochenmarkfibrose aus, die einen weiteren Effekt auf die chronische Anämie ausübt [35]. Der sekundäre Hyperparathyreoidismus wird außerdem, wie bereits erwähnt, in Studien für eine EPO-Resistenz verantwortlich gemacht.

Des Weiteren kann sich eine chronische Aluminiumüberladung anämisierend auswirken [2].

Zusätzlich erleiden Dialysepatienten aufgrund ihrer chronischen Dialysebehandlung einen Blutverlust von durchschnittlich 438 ml monatlich [36].

Zusammenfassend stellt die Anämie eine häufige multifaktorielle Begleiterkrankung chronisch niereninsuffizienter Menschen dar, die durch Blutverlust, durch mechanische Zerstörung bei der Hämodialysebehandlung, durch verringerte Blutbildung oder als Folge medikamentöser Nebenwirkungen entsteht.

#### **4.1.2 Erythropoietin**

Die laborchemischen Anzeichen einer normozytären, normochromen Anämie sprechen außerdem für einen renalen Ursprung. Diese renale Anämie ist unter anderem durch einen EPO-Mangel aufgrund der verringerten Syntheseleistung der Nieren bedingt [22].

Die EPO-Konzentrationen der Patienten vor Dialyse liegen im Mittel in den Normbereichen (siehe Tabelle 6). Nach Dialyse sind die Werte gering über die

Norm erhöht, dies ist Ausdruck der intravenösen EPO-Gabe während der Hämodialyse.

Im Vergleich zu anämischen Patienten mit vergleichbarem Hämoglobinwert ohne chronische Niereninsuffizienz sind diese EPO-Werte allerdings bis zu einem 40stel erniedrigt [2].

Betrachtet man das Verhalten von EPO nach Dialysebehandlung, so stellt sich ein nicht signifikanter Anstieg des EPOs zum Vorwert heraus (siehe Abb. 3).

Grundsätzlich wäre postdialysal eher eine Abnahme des EPO-Wertes zu erwarten, da mit dem dialysalen Flüssigkeitsentzug der Hämatokritwert steigt und damit die Stimulation zur renalen EPO-Produktion entfällt [23]. Die EPO-Produktion wird aber auch durch eine Gewebhypoxie und einen verminderten renalen Blutfluss gesteigert [37]. Dies kann eine Erklärung für den postdialysalen EPO-Anstieg liefern, da durch den Flüssigkeitsentzug während der Hämodialyse der renale Blutfluss kurzfristig abnehmen kann.

Während der Dialysebehandlung erhielten 8 von 32 Patienten eine intravenöse EPO-Therapie. EPO als Begleitmedikation ist bei 23 von 32 Patienten vorgesehen.

Zu diskutieren ist nun, ob sich eine Zunahme des EPO-Spiegels postdialysal positiv auf die Entstehung einer LVH und auf die LV-Funktion auswirkt. Die Patienten unserer Studie zeigen diesbezüglich keinen Hinweis. Es bestehen weder Zusammenhänge der EPO-Spiegel und der Größe der Herzmasse (siehe hierzu Abb. 4), noch finden sich Beziehungen zwischen EPO-Spiegeln und LV-Funktionsparametern.

Zusätzlich muss der Effekt einer EPO-Therapie untersucht werden. Die häufigste unerwünschte Nebenwirkung einer EPO-Therapie stellt die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie dar [2], welche wiederum eine Ursache für die Entstehung einer LVH bei Hämodialysepatienten sein kann. In Studien wird jedoch ein protektiver Effekt einer EPO-Therapie mit Verbesserung der LV-Funktion und des linksventrikulären „remodelings“ nachgewiesen. Zudem zeigt sich nach

Anämiekorrektur durch die EPO-Gabe eine Abnahme des pulmonalarteriellen Drucks. BNP, als Indikator einer Herzinsuffizienz weist in Studien ebenfalls einen Abfall auf [38].

Bereits die LVH selbst kann bei Dialysepatienten eine Myokardischämie verursachen. Weitere Studien diskutieren über einen Effekt der EPO-Therapie auf die Entstehung einer Intimaverdickung, die ein erhöhtes Ischämierisiko birgt [39]. In den Messungen dieser Studie finden sich keine Zusammenhänge zwischen der Höhe der EPO-Werte oder einer EPO-Therapie mit myokardialen Ischämiezeichen im MRT. Jedoch zeigt sich im Vergleich der Patienten, die EPO während der Dialyse erhielten, zu Patienten, die kein EPO bekamen, kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Größe der Herzmasse (siehe Abb.6). In einer weiteren Studie von Majdan et al. ist ein Vergleich der EPO-Konzentrationen zwischen Patienten mit und ohne EPO-Therapie dargestellt. Darin weisen Patienten ohne EPO-Therapie höhere EPO-Spiegel und geringere Eisenvorräte im Vergleich zu therapierten Patienten auf [40]. Interessant ist nun die Frage, ob nicht etwa nur die Anämiekorrektur durch EPO-Therapie, sondern gerade die vermiedenen hohen EPO-Spiegeln durch die Medikation protektiv gegen die Entwicklung einer LVH wirken. Diese Hypothese ist in der vorliegenden Studie nicht behandelt.

#### **4.1.2.1 Postdialysale EPO-Spitzen**

Einzelnen betrachtet lassen sich bei 6 Patienten hohe EPO-Spitzen postdialysal feststellen.

Diese 6 Patienten sind in Abbildung 5 in einer Grafik dargestellt.

Hieraus ergeben sich folgende Überlegungen:

##### 1. EPO-Spitzen und endogene EPO-Produktion:

Die Patienten mit hohem EPO-Anstieg leiden noch nicht lange an einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz und haben noch intaktes Nierenparenchym, das zu einer gesteigerten endogenen EPO-Produktion führt.

Vergleicht man allerdings die Anzahl der Dialysejahre im Mittel dieser 6 Patienten (MW und Stabw:  $5,34 \pm 4,40$  Dialysejahre; Wertebereich: 0,55 - 12,02 Dialysejahre) mit dem Restkollektiv (MW und Stabw:  $6,04 \pm 6,10$  Dialysejahre; Wertebereich: 0,02 - 23,15 Dialysejahre) so kann hinsichtlich dieser Überlegung keine Erklärung für die selektiven postdialysalen EPO-Spitzen erfolgen.

## 2. EPO-Spitzen und EPO-Therapie:

Ist für die Entstehung der EPO-Spitzen eine hypersensitive Reaktion auf die EPO-Therapie verantwortlich, oder erhalten diese Patienten keine Dauermedikation und haben deshalb höhere EPO-Spiegel im Sinne der Erkenntnisse von Majdan et al. [40]?

Von den 6 betrachteten Patienten mit hohem postdialysalem EPO-Anstieg erhielten 4 Patienten eine intravenöse EPO-Gabe während der Hämodialyse, 3 Patienten sind zusätzlich durch eine Standardmedikation mit EPO therapiert. Ein Patient ist grundsätzlich unter einer EPO-Therapie, erhielt aber während des Untersuchungstages kein EPO. Ein weiterer Patient erhielt weder am Untersuchungstag, noch standardmäßig EPO.

Mit dieser geringen Patientenzahl sind zur oben genannten Hypothese in der vorliegenden Studie keine statistisch verwertbaren Aussagen zu treffen.

## 3. EPO-Spitzen und Herzmasse:

Begünstigen eben diese EPO-Spitzen, wenn man sie als Reaktion auf einen Blutverlust mit folgender Anämie nach der Hämodialyse betrachtet, die Entstehung einer Myokardmassenzunahme im Sinne einer LVH [41]?

Zu dieser Hypothese dient Tabelle 7. Darin findet sich im Vergleich der Patienten mit EPO-Spitzen zu Patienten ohne EPO-Spitzen kein signifikanter Unterschied der Myokardmassenwerte bezüglich einer LVH. Die Patienten mit EPO-Spitzen zeigen jedoch vor und nach Dialyse im Mittel geringere Werte für die Herzmasse und weisen eine deutlichere Abnahme der Myokardmasse in der 2. MRT-Messung auf.



#### 4. EPO-Spitzen und Flüssigkeitsentzug:

Um eine Erklärung für den selektiven EPO-Anstieg der 6 Patienten zu finden wird ein größerer dialysaler Flüssigkeitsentzug im Vergleich zu den restlichen Patienten in Betracht gezogen. Grundlage dieser Überlegung ist die Reaktion einer gesteigerten EPO-Produktion auf einen reduzierten renalen Blutfluss [37]. Dies ist jedoch nicht der Fall, da die Mittelwerte des Flüssigkeitsentzugs bei Patienten mit und ohne EPO-Spitzen keinen Unterschied zeigen. Der Flüssigkeitsentzug dialysal bei Patienten mit EPO-Spitzen liegt im Bereich von 2500 - 4500 ml, MW 3366,67 ml. Bei Patienten ohne EPO-Spitzen liegt der Flüssigkeitsentzug im Bereich von 1500 - 4600 ml, MW 3192,62 ml.

#### 5. EPO-Spitzen und myokardiale Pathologien:

Es stellt sich weiter die Frage, ob in der untersuchten Patientengruppe mit EPO-Spitzen postdialysal eine Auffälligkeit im MRT-Befund beschrieben ist. In einer Studie von van der Meer et al. werden hohe EPO-Spiegel, häufig bei chronischer Herzinsuffizienz, für eine erhöhte Mortalität verantwortlich gemacht [42].

Hierzu finden sich in den MRT-Befunden der Patienten mit EPO-Spitzen bei 2 Patienten eine beginnende LVH, 1 Patient mit Aortenstenose und 1 Patient mit reduzierter EF, 1 Patient mit Globaldilatation und 3 Normalbefunde. Statistisch kann somit keine Signifikanz festgestellt werden.

#### 6. EPO-Spitzen und Diabetes:

Diabetes begünstigt eine renale Gewebhypoxie [43]. Die Gewebhypoxie wiederum induziert die Bildung von EPO und kann damit den EPO-Anstieg der 6 Patienten erklären [44].

Auch hierfür zeigt sich in den Daten unserer Studie keine Übereinstimmung. Keiner, der betrachteten Patienten, leidet an einem Diabetes mellitus.

Zusammenfassend lässt sich anhand der Studie bei 6 Patienten nach Dialyse ein deutlich erhöhter EPO-Spiegel nachweisen. Für diese postdialysalen EPO-Spitzen findet sich in der vorliegenden Studie keine Erklärung. Die Patienten

unterscheiden sich weder in Bezug auf die Dialysedauer, EPO-Ersatztherapie noch durch Pathologien im Herzbefund des MRT. Man kann festhalten, dass die Patienten mit EPO-Spitzen postdialysal nicht an Diabetes erkrankt sind. Allerdings weisen die 6 Patienten im Mittel eine geringere Herzmasse vor und nach Dialyse und eine stärkere Abnahme der Herzmassewerte nach Dialyse auf (siehe hierzu Kapitel 5.2.2). Ein Zusammenhang der selektiven hohen EPO-Spitzen mit der Pathophysiologie der urämischen Kardiomyopathie ist nicht auszuschließen.

#### **4.1.2.2 EPO-Ersatztherapie und Myokardmasse**

In Abbildung 6 zeigt sich zwischen normalisierten Myokardmassenwerten und Patienten, die EPO während ihrer Dialysebehandlung erhielten, keine negative Korrelation im Welch-Test ( $p = 0,0765$ ).

Dies widerspricht der Überlegung, dass therapeutische Gaben von EPO während der Dialysebehandlung einen protektiven Einfluss auf die Entwicklung einer LVH haben. Macht die Art oder der Zeitpunkt der Erythropoietingabe bei Hämodialysepatienten einen Unterschied bezüglich der Entstehung einer LVH? In Studien wird diskutiert, dass eine frühzeitige EPO-Ersatztherapie, bereits vor dem Stadium 5 der Hämodialyse-Abhängigkeit, zu einer geringeren Entwicklung kardialer Manifestationen führt. Dabei wird die subkutane EPO-Gabe der intravenösen Applikation vorgezogen [45].

#### **4.1.3 Atherosklerose**

In dem folgenden Kapitel soll insbesondere auf die Parameter Homocystein, Fibrinogen und Triglyceride eingegangen werden.

##### **4.1.3.1 Risikoprofil für die Atherosklerose**

Zusammenfassend liegt bei allen Studienpatienten eine Hyperhomocysteinämie vor.

Fibrinogen ist im Mittel über die Norm erhöht, wie im kommenden Kapitel Entzündung diskutiert.

Der Mittelwert für Triglyceride aller Patienten ist ebenfalls erhöht, die Lipidwerte (HDL, LDL, Cholesterin) liegen in den Normbereichen. Zudem zeigt sich im Mittel bei allen Patienten ein leicht über die Norm erhöhter BMI. Die Daten der hier aufgeführten Angaben sind in Tabelle 8, 9 und 10 zusammengefasst.

#### **4.1.3.2 Atherosklerose-Parameter und MRT**

Bei der Korrelation der Parameter, die einen begünstigenden Effekt auf die Entstehung einer Atherosklerose haben, mit Werten der MRT-Volumetrie, der Myokardmasse, sowie Ischämiezeichen im MRT-Befund (siehe Abb. 7 und Tabelle 11) ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang. Dabei ist die geringe Patientenzahl der Studie zu berücksichtigen. In der vorliegenden Studie weisen nur 5 von 32 Patienten kernspintomographisch Hinweise für eine Ischämie auf.

In einer Studie von Paramonov et al. wurde der Zusammenhang ischämischer Herzerkrankungen mit Werten für Fibrinogen, CRP und Homocystein behandelt. Dabei zeigten sich bei Patienten mit Ischämiezeichen, per Stressechokardiographie ermittelt, höhere Werte für Fibrinogen, CRP und Homocystein im Vergleich zu ischämiefreien Patienten. Daher wird in dieser Studie von einem direkten Einfluss besprochener Parameter auf die Destabilisierung atherosklerotischen Plaques ausgegangen [46].

In einer weiteren Studie von Takayasu Ohtake et al. zeigte sich, dass Diabetes und ein erhöhtes Fibrinogen jeweils unabhängige Risikofaktoren für Koronarstenosen bereits zu Beginn der Dialysebehandlung darstellen [47].

Ein Zusammenhang zwischen extrakoronarer Atherosklerose, atherosklerosebegünstigenden Blutwerten und der Entstehung einer LVH wird in der Studie von Alaattin et al. ersichtlich. Von 118 untersuchten Hämodialysepatienten weisen in CT-Untersuchungen 75% der Patienten eine LVH auf, die positiv mit Verkalkungen in der Aorta korrelierte [48]. Auch mit diesen Ergebnissen stimmen die Daten unserer Studie nicht überein. So zeigt Tabelle 11 keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Fibrinogen, Triglyceride und Homocystein mit den Herzmassewerten.

Weiter weist die Studie von Tseke et al. auf einen positiven Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von atherosklerotischen Plaques in der A. carotis und Übergewichtigkeit hin [49]. Die Patienten unserer Studie haben im Mittel einen normwertigen BMI, der nicht mit Parametern der MRT-Volumetrie, myokardialen Ischämien oder der Herzmasse korreliert.

In der Studie von Bossola et al. werden Patienten bezüglich ihres BMI-Wertes in verschiedene Gruppen eingeteilt. Es ergibt sich hinsichtlich des atherosklerotischen Risikos kein Unterschied unter den Gruppen [50].

#### **4.1.4 Sekundärer Hyperparathyreoidismus**

Unter den gemessenen 32 Patienten finden sich 5 Patienten mit normalem PTH, 27 Patienten weisen ein erhöhtes PTH auf. Der Wertebereich dehnt sich von 1,1 - 98 pmol/L aus. Das Calcium liegt im Mittel aller Patienten im Normbereich. Der Mittelwert aller Patienten für Phosphat ist über die Norm erhöht (MW  $\pm$  Stabw: 6,28  $\pm$  2,0 mg/dl, Wertebereich: 3,2 - 12,7 mg/dl). So findet sich auch für die alkalische Phosphatase ein erhöhter Mittelwert bezogen auf alle Patienten (MW  $\pm$  Stabw: 140  $\pm$  129,7 U/l, Wertebereich: 48 - 676 U/l). 25-OH-Vitamin D und 1,25-OH-Vitamin D zeigen normgerechte Werte.

Diese Laborkonstellation lässt bei 80 % der Patienten auf einen sekundären Hyperparathyreoidismus schließen. Für die normgerechten Werte von Calcium und Vitamin D spricht das Ansprechen der Ersatztherapie bei Niereninsuffizienz. Der sekundäre Hyperparathyreoidismus ist also eine häufige Begleiterscheinung niereninsuffizienter Menschen [51].

Es stellt sich die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen einem Hyperparathyreoidismus und einer LVH, sowie Ischämiezeichen im MRT-Befund bestehen (siehe Abb. 8).

Hierzu zeigt sich in Tabelle 14 und Abb. 8 kein signifikanter Zusammenhang zwischen PTH und Myokardmasse. Es besteht allerdings ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen Phosphat mit Myokardmasse 1 normalisiert ( $p = 0,0242$ ) und Phosphat mit Myokardmasse 2 normalisiert ( $p = 0,0121$ ).

Es ergibt sich hieraus die Annahme, dass die Hyperphosphatämie Verursacher einer LVH und Myokardmassenzunahme sein kann.

In einer Studie von Achinger et al. geht man von einem kardiotoxischen Effekt des Phosphats aus, wonach eine Hyperphosphatämie bei Dialysepatienten zu einer LVH führt. Die Arbeitsgruppe von Achinger zeigt sogar einen Rückgang der Herzmasse nach kontrollierter Therapie der Hyperphosphatämie [52].

Eine Studie von Kim et al. bringt das Auftreten eines plötzlichen Herztodes und einer LVH an Hämodialysepatienten mit einem sekundären Hyperparathyreoidismus in Zusammenhang. Die Gabe von Calcitriol i.v. über 15 Wochen führt dabei zu einer Verringerung der LVH und zu einer Abnahme des QTc-Intervalls und der QTc-Dispersion. Die Calcitriol-Substitution wird hiernach als kardioprotektiv angesehen [53].

In einer weiteren Studie zeigt sich ebenfalls eine Verbesserung der LVH mittels Calcitriol i.v.-Therapie, allerdings vornehmlich bei Patienten mit massiv erhöhten PTH-Werten (> 3-fach erhöht). Ein Effekt dieser Therapie auf die systolische oder diastolische Herzfunktion lässt sich nicht darstellen [54].

Strózecki et al. zeigen in ihrer Studie an normotensiven Patienten einen Einfluss von PTH, Kalzium und Phosphat auf die Entstehung einer LVH [55].

In Bezug auf die Auswirkungen eines sekundären Hyperparathyreoidismus stellt die Studie von Hara et al. einen negativ signifikanten Zusammenhang von PTH-Werten > 200 pg/ml und der LVEF dar. Die Parathyreoidektomie dieser Patienten erbrachte dabei eine Verbesserung der Herzfunktion, Herzmasse und des Blutdrucks [56].

Zusätzlich ergibt sich die Frage nach dem Zusammenhang von Phosphat und ischämischen Ereignissen, die bei 5 von 32 Patienten im MRT befundet sind. Es zeigt sich in unserer Studie hierzu keine signifikante Korrelation (Welch-Test:  $p=0,3679$ ), was an der relativ geringen Anzahl an Patienten mit Ischämiefund in der MRT-Untersuchung liegen kann. In der Literatur ist die Hyperphosphatämie als kardiovaskulärer Risikofaktor für die Entwicklung kardialer Ischämien beschrieben [57].

### 4.1.5 Entzündung

In der Literatur wird die Dialysebehandlung als Entzündungsprozess beschrieben [58]. Des Weiteren führen bei Dialysepatienten subklinisch verlaufende Infektionen durch Chlamydien, Zytomegalievirus oder Helicobacter pylori zu chronischen Entzündungsreaktionen [59]. Die Entzündung wiederum gilt als Risikofaktor für die Entstehung einer Atherosklerose.

Die Atherosklerose selbst wird pathophysiologisch als Entzündungsprozess angesehen. Primär besteht eine Gefäßläsion mit endothelialer Dysfunktion. Daraufhin kommt es zur Adhäsion von Blutzellen (Leukozyten u.a.) an das Endothel. Häufig entwickelt sich in Folge eine unspezifische Entzündungsantwort und endet in der Entstehung eines atherosklerotischen Plaques [60].

Im Hinblick hierauf soll die Hypothese bearbeitet werden, ob bei Vorliegen eines Entzündungsgeschehens Veränderungen des Myokards, eine Myokardmassenzunahme und LVH entstehen.

Die Leukozyten (Leukos 1 2800 - 14070 /ul, MW 7800,9 ± 2340,8 /ul; Leukos 2 2710 - 13790 /ul, MW 7864,4 ± 2137,2 /ul) zeigen nach Hämodialyse einen Anstieg bei 14 Patienten, ohne Leukozytenanstieg bleiben 15 Patienten, von 3 Patienten sind keine Werte für Leukos 2 ermittelt. Die Mittelwerte aller Patienten liegen im Normbereich.

Der CRP-Wert wurde nur vor Dialyse gemessen und liegt im Bereich von 0,03-7,11 mg/dl. Dabei ist bei 14 Patienten das CRP > 0,5 mg/dl erhöht, für 16 Patienten wird ein CRP < 0,5 ermittelt, für 2 Patienten wurde kein CRP gemessen.

Der Fibrinogenwert aller Patienten ist im Mittel deutlich erhöht. Siehe dazu die Tabellen 15 und 16. Sie zeigen einen Überblick über die gemessenen Werte für Leukozyten, CRP, Fibrinogen mit Mittelwerten und deren Standardabweichung. Es finden sich also bei den Patienten Anzeichen eines chronischen Entzündungsgeschehens. Verschiedene Autoren sprechen von einem MIA-Syndrom bei chronisch niereninsuffizienten Patienten an Hämodialyse. Dieses MIA-Syndrom beinhaltet das Auftreten von Malnutrition, Inflammation und Atherosklerose, die durch einen circulus vitiosus miteinander in Verbindung stehen [61].

#### **4.1.5.1 Leukozyten und Herzmasse**

Leukozyten stellen einen Parameter für die Routinediagnostik einer systemischen Entzündung dar. Eine hohe Leukozytenzahl gilt als Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse [62]. Wie weiter oben besprochen sind Leukozyten an der Entstehung einer Koronarsklerose beteiligt [60] und können so Ischämien der Herzmuskulatur begünstigen.

Die Abbildung 9 im Ergebnisteil gibt eine positiv signifikante Korrelation zwischen Leukozyten 2 und normalisierter Herzmasse 2 wieder (Spearman's rho-Test:  $p= 0,0170$ ). Damit besteht in unserer Studie statistisch ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten Leukozytenzahl mit der Zunahme an Herzmasse. Es waren jedoch lediglich bei 5 von 32 Patienten über die Norm erhöhte Leukozytenwerte festzustellen.

#### **4.1.5.2 Fibrinogen und Herzmasse**

Bei der Korrelation von Fibrinogen und normalisierter Herzmasse 2 (siehe Tabelle 17: Spearman's rho  $p= 0,1919$ ) ist kein signifikanter Zusammenhang zwischen beiden Parametern zu sehen. Betrachtet man die Literatur bezüglich dieses Themas, so ist eine Assoziation zwischen hohen Fibrinogenwerten mit einer LVH häufig beschrieben. Im Hinblick darauf beschreibt Palmieri et al. in seiner Studie an Typ 2-Diabetikern, dass Patienten mit einer LVH höhere Werte für CRP und Fibrinogen aufweisen. Zum anderen zeigt sich bei einer Albuminurie, als Marker für endotheliale Dysfunktion und Mikroangiopathie, eine starke Assoziation zwischen LVH und erhöhtem CRP und Fibrinogen [63].

#### **4.1.5.3 CRP und LVH**

Abbildung 10 beinhaltet die Korrelation von CRP mit dem Befund einer LVH in der MRT-Untersuchung. Es zeigt sich dabei keine Signifikanz (Welch-Test:  $p= 0,4098$ ).

CRP als Akute-Phase-Protein ist in mehreren Studien als Risikofaktor kardiovaskulärer Ereignisse diskutiert [64].

So auch in den Beobachtungen von Zimmermann et al., in der ein direkter Zusammenhang zwischen CRP und Alter mit kardiovaskulären Todesursachen festgestellt wird [65].

Beddhu et al. zeigen in ihrer Studie, dass Fehlernährung und Entzündung (gemessen an CRP) in einem unabhängigen Zusammenhang mit der Mortalität bei Hämodialysepatienten steht [66].

In einer weiteren wissenschaftlichen Arbeit stellt sich CRP als unabhängiger Vorhersagewert für eine LVH dar [67].

Hinsichtlich der Interpretation unserer Ergebnisse muss auch hier die geringe Patientenzahl miteinbezogen werden. Es weisen von den 32 gemessenen Patienten lediglich 7 Patienten eine beginnende oder bestehende LVH auf.

Bringt man die Parameter CRP und Herzmasse 1 normalisiert in einen Zusammenhang, so zeigt sich im Spearman's rho-Test ein p-Wert von 0,5436 und damit ebenfalls keine Signifikanz.

#### **4.1.6 RAAS**

Fasst man die Ergebnisse in Tabelle 18 und 19 zusammen, so lässt sich für Renin eine deutliche Erhöhung feststellen. Nach Dialyse steigt Renin bei den Patienten im Mittel an.

Das ACE, Angriffspunkt der empfohlenen Blutdrucktherapie bei Dialysepatienten, liegt im Normbereich.

Aldosteron ist massiv erhöht und zeigt einen Abfall nach Dialysetherapie.

Die Freisetzung von Renin aus der Niere kann entweder durch einen Abfall des Blutvolumens oder des Blutdrucks getriggert werden. Die erhöhten Werte für Renin, wie auch ihr Anstieg nach Hämodialyse, sind demnach unter den Studienpatienten zu erwarten und stellen eine Reaktion der Niereninsuffizienten auf die wechselnde Volumenbelastung durch die Hämodialyse dar.



Die erhöhten Reninwerte bedingen eine gesteigerte Bildung von Angiotensinogen. Dessen Umwandlung von Angiotensin I zu Angiotensin II wird durch das Enzym ACE vermittelt. Es kommt also zu einem hohen Verbrauch von ACE, was eher niedrig normale Werte bei Hämodialysepatienten erwarten lässt, wie dies in der vorliegenden Studie der Fall ist. Außerdem ist das ACE Angriffspunkt der antihypertensiven Therapie bei chronisch niereninsuffizienten Patienten.

Angiotensin II bewirkt schließlich eine Blutdruckerhöhung und führt zu einer vermehrten Aldosteronproduktion [68].

Diese Reaktion lässt sich ebenfalls durch unsere Messungen zum Zeitpunkt 1 widerspiegeln.

Erstaunlich ist allerdings das Verhalten der Aldosteronkonzentration zum Zeitpunkt 2. Aldosteron liegt zwar noch deutlich über dem Normbereich, es ist aber eine Abnahme nach Dialysebehandlung zu verzeichnen (s. unten).

#### **4.1.6.1 Renin, Aldosteron und ACE – Differenzen Zeitpunkt 2-1**

Wie bereits im vorhergehenden Abschnitt diskutiert, findet sich in den Messdaten ein Anstieg der Reninwerte um 30%. Dies zeigt die Abbildung 11, in welcher die Differenz der 2. Messung zur 1. Messung von Renin (2-1) als prozentualer Quotient dargestellt ist. Dieses Ergebnis ist mit den obigen Überlegungen in Einklang zu bringen.

Abbildung 12 beinhaltet die Differenz 2-1 von Aldosteron, ebenfalls als prozentuale Differenz zu betrachten. Hierbei ergeben die Berechnungen einen Abfall des Aldosterons von 30% nach Dialyse.

Zu erwarten wäre laut Literatur ein Anstieg von Aldosteron [69].

Eine Rolle kann hierbei der Elektrolythaushalt der Patienten spielen. Aldosteron steht mit Natrium in enger Beziehung. Ein erniedrigter Natriumgehalt führt direkt zu einer Aldosteronsekretion. Aldosteron bewirkt eine Natriumrückresorption im Nierentubulus und führt dadurch zu einer steigenden Natriumkonzentration. Ein Grund für die Abnahme der Aldosteronkonzentration nach Dialyse kann ein erhöhter Natriumspiegel durch die Konzentrierung des Blutes als Folge des

postdialysalen Flüssigkeitsverlustes sein. Die Aldosteronsekretion wird durch die hohe Natriumkonzentration unterdrückt.

Natrium wird gegen Kalium aldosterongesteuert im distalen Tubulus ausgetauscht.

Eine weitere Rolle kann demnach ein niedriges Kalium spielen, wie es nach Dialyse der Fall sein kann. Eine Hypokaliämie führt zu einer Suppression der Aldosteronproduktion [68].

Natrium liegt im Mittel aller Patienten zum Zeitpunkt 1, vor Dialyse, im Normbereich (MW  $\pm$  Stabw:  $138 \pm 3,3$  mmol/l).

Auch Kalium zeigt zum Zeitpunkt 1 normgerechte Werte (MW  $\pm$  Stabw:  $5,6 \pm 0,9$  mmol/l).

Zum Zeitpunkt 2 wurde Kalium und Natrium nicht ermittelt.

#### **4.1.6.2 Auswirkung der Medikation**

Weitere Untersuchungen beschäftigten sich mit der Frage, wie die Reaktion des RAAS auf die Dialysebehandlung von der Basistherapie mit ACE-Hemmern und AT II-Antagonisten abhängt?

In Tabelle 20 sind die Werte für ACE, Renin 1 und 2, Aldosteron und Herzmasse aufgelistet. Dabei werden die Mittelwerte mit Standardabweichung von Patienten mit ACE-Hemmer u/o ATII Antagonist den Patienten ohne Medikation gegenübergestellt. Der statistische Unterschied wird durch den Welch-Test berechnet.

ACE-Hemmer werden als Standardmedikation zur Behandlung einer arteriellen Hypertonie bei Hämodialysepatienten angesehen. In Studien ist eine positive Wirkung der ACE-Hemmer auf die Regression einer LVH ermittelt. Eine Kombination aus ATII-Antagonisten mit ACE-Hemmern bewirkt sogar noch eine um 28% gesteigerte zusätzliche Regression der LVH [70].

Da die LVH bei Dialysepatienten hauptsächlich aus einer Hypertonie und einer Anämie resultiert, ist die Behandlung beider Faktoren unumgänglich. Daraus ergibt sich allerdings ein Konflikt, da das Ansprechen von rHuEPO durch die gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern gehemmt wird. Daher muss zwischen

einer EPO-Therapie und einer ACE-Hemmer Gabe abgewogen werden und möglichst die Kombination beider Medikamente vermieden werden [71]. Die Tabelle 20 und Abb. 13 verdeutlichen, dass Patienten ohne ACE-Hemmer u/o ATII-Antagonist signifikant höhere Werte für ACE ( $p= 0,0057$ ) und Aldosteron ( $p= 0,0264$ ) aufweisen. Aldosteron fällt nach Dialyse bei diesen Patienten deutlich stärker ab. Renin zeigt niedrigere Werte zu beiden Messzeitpunkten und es fällt ein geringerer Anstieg nach Dialyse auf.

Die Medikation unserer Patienten mit ACE-Hemmern und AT II-Antagonisten zeigt demnach seine Wirkung in geringeren Werten von ACE und Aldosteron, was zur Vermeidung einer Hypertonie als Risikofaktor für eine urämische Kardiomyopathie erwünscht ist.

#### **4.1.6.3 RAAS und Herzmasse**

Angiotensin I und Aldosteron verursachen aber nicht nur eine Blutdrucksteigerung bis hin zur Hypertonie, für beide Substanzen ist auch ein direkter Einfluss auf die Entstehung einer LVH bekannt [72]. Für unsere Patienten lässt sich jedoch kein Zusammenhang zwischen einer Herzmassenzunahme und erhöhten Aldosteronwerten feststellen (Tabelle 21).

Nur für ACE liegt, wie in Tabelle 21 aufgelistet, ein positiv signifikanter Zusammenhang mit der absoluten und normalisierten Herzmasse beider Messungen vor. Dieser Zusammenhang macht deutlich, wie wichtig die ACE-Hemmer Therapie als Prophylaxe einer LVH ist. In einer Studie von London et al. wird sogar eine Regression der LVH als Effekt von ACE-Hemmern nachgewiesen. Dieser Effekt korreliert mit dem LVEDD und ist auf eine linksventrikuläre Volumenreduktion zurückzuführen, unabhängig von einer Blutdrucksenkung [73].

#### **4.1.6.4 Aldosteron und Dialysejahre**

Eine positiv signifikante Korrelation liegt zwischen der Höhe von Aldosteron und der Anzahl von Dialysejahren pro Patient vor. Man muss also mit

höheren Aldosteronkonzentrationen rechnen, je länger die Patienten einer Dialysebehandlung unterliegen. Somit sind Langzeitdialysierte durch den direkten Einfluss von Aldosteron auf die Herzmassenzunahme gefährdeter, eine LVH zu entwickeln [24].

Ein therapeutischer Ansatz zur Inhibition des RAAS ist also schon frühzeitig nötig.

#### **4.1.7 Diabetes**

Bei der Betrachtung der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass sich unter den 32 Patienten 6 Diabetiker befinden.

Das HbA1c liegt bei 8 Patienten >6,1 % erhöht (MW 5,78 % ± 1,2 %).

##### **4.1.7.1 Diabetes und Myokardischämie**

Diabetes ist eine häufige Begleiterkrankung bei Hämodialysepatienten. Die diabetische Nephropathie gilt als Hauptursache für die Entstehung einer terminalen Niereninsuffizienz [2].

Die ischämische Herzerkrankung, als Teil der urämischen Kardiomyopathie, wird durch bekannte Risikofaktoren der Atherogenese, u.a. Diabetes mellitus begünstigt. Zudem entwickeln Diabetiker im Laufe ihres Krankheitsprozesses eine autonome Neuropathie, die klinisch stumme, nicht diagnostizierte Infarkte verursacht. Dies stellt einen hohen Risikofaktor für einen plötzlichen Herztod dar [74].

Es stellt sich nun die Frage, inwiefern das Patientenkollektiv Hinweise für Myokardischämien im MRT liefert und ob es dabei eine Verbindung mit einer Glukosestoffwechselstörung gibt. Da eine stattgehabte Ischämie ein Ausschlusskriterium für die Studienteilnahme darstellt, ist bei Vorliegen von Ischämiezeichen von bisher unbekanntem Infarkten auszugehen. In der MRT-Untersuchung finden sich bei 5 Patienten Anzeichen einer Ischämie mit eingeschränkter EF. Von diesen 5 Patienten ist bei 4 Patienten ein Diabetes bekannt. Diese Patienten

weisen ebenfalls ein erhöhtes HbA1c auf. In Abbildung 15 ist der Zusammenhang von Diabetes mit Ischämiezeichen in der MRT-Untersuchung dargestellt ( $p= 0,0020$ ). Ein Zusammenhang zwischen einer unbekanntem Myokardischämie bei niereninsuffizienten Diabetikern ist demnach in unserer Studie vorhanden.

#### **4.1.7.2 Diabetes und Herzmasse**

Besteht für den niereninsuffizienten Diabetiker nun auch ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Herzmassenzunahme?

Hierzu zeigen die Ergebnisse in Tabelle 23, dass Diabetiker bezogen auf die normalisierte Herzmasse zum Zeitpunkt 1 im Mittel eine um  $10 \text{ g/m}^2$  höhere Herzmasse ( $p= 0,3304$ ) und zum Zeitpunkt 2 im Mittel eine um  $25 \text{ g/m}^2$  höhere Herzmasse ( $p= 0,2458$ ) aufweisen. Die Korrelation ergibt in beiden Fällen keine Signifikanz.

In einer Studie von Ozasa et al. wurden Diabetiker auf Hämodynamik, metabolische Parameter und LVH untersucht. Hierbei kann ein Einfluss von Diabetes auf die Herzmassenzunahme gezeigt werden. Unklar ist allerdings die Pathophysiologie. Man geht von einer Kombination aus hämodynamischen und nicht hämodynamischen Faktoren aus. Diabetes führt zu einer Verdickung und Versteifung der Arterien, was zu Bluthochdruck und hämodynamischen Schwankungen führt. Insulinresistenz und Glukoseintoleranz, die die Atherosklerose begünstigen, wirken außerdem direkt stimulierend auf die Entstehung einer LVH [75].

Ein weiterer Punkt muss bei Diabetikern in Betracht gezogen werden.

Diabetespatienten mit chronischer Niereninsuffizienz leiden laut einer Studie von Al-Khoury et al. bereits früher als nichtdiabetische Niereninsuffiziente unter einer Anämie [76]. Die Anämie wiederum ist, wie bereits beschrieben, ein Risikofaktor für eine LVH. Die LVH begünstigt zusätzlich das Auftreten von Myokardischämien durch ein „kapillares mismatch“.

#### **4.1.7.3 HbA1c und Myokardischämie**

Nicht allein das Vorhandensein eines Typ 2 Diabetes, auch die Höhe des HbA1c Wertes sind positiv signifikant in den Zusammenhang mit Gefäßverkalkungen zu bringen [77].

Hierzu zeigt Abbildung 16 die Ergebnisse unserer Studie. Die Korrelation von HbA1c und einem Ischämiebefund, durch MRT diagnostiziert, weist keinen signifikanten Zusammenhang auf ( $p= 0,1147$ ). Ein Grund hierfür kann ein relativ geringer Anteil an Diabetikern an der untersuchten Patientengruppe sein, die zudem eine gute Diabetes Einstellung mit HbA1c-Werten im Therapiebereich aufweisen.

#### **4.1.7.4 HbA1c und Herzmasse**

Interessant ist nun die Überlegung, ob die Höhe des HbA1c, im Sinne einer Glukosestoffwechselstörung, eine Herzmassenzunahme unterstützt. Wenn nun, laut Literatur, erhöhte Werte von HbA1c als Risikofaktoren für eine Herzmassenzunahme gelten, ist dann die Höhe des HbA1c entscheidend?

Korreliert man folglich HbA1c mit den Werten der normalisierten Herzmasse der MRT-Untersuchung, so findet sich sowohl für den Zeitpunkt 1, als auch den Zeitpunkt 2 keine Signifikanz (siehe Tabelle 24). Dies ist wie folgt zu interpretieren: Allein die Höhe des Wertes für HbA1c bei Diabetikern und Nichtdiabetikern hat keinen Einfluss auf die Entstehung einer LVH. Wie bereits im oberen Kapitel angemerkt, ist auch hier auf die guten HbA1c-Werte unserer Patienten hinzuweisen, wie sie für ein Kollektiv aus chronisch niereninsuffizienten Patienten unüblich sind.

#### **4.1.7.5 HbA1c und Volumetrie**

Bei den Studienpatienten findet sich eine positive Korrelation zwischen HbA1c und EF der MRT-Volumetrie (siehe Tabelle 25).

Dieses Ergebnis widerspricht den Messungen von Goldweit et al., die keinen signifikanten Zusammenhang zwischen HbA1c und der LVEF finden [78].

HbA1c wird allerdings als Prognosefaktor für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse betrachtet.

In der Studie von Markuszewski et al. zeigt sich eine Abhängigkeit der diastolischen LV-Funktion von der Höhe des HbA1c-Wertes [79].

Ein erhöhter HbA1c-Wert ist Indikator für die Langzeit-Blutzuckereinstellung eines Diabetikers. Ein nicht erfolgreich behandelter oder ein nicht behandelter Diabetes mit hohem HbA1c-Wert begünstigt die Entwicklung einer LVH, Atherosklerose und hämodynamische Schwankungen [80]. Ein Zusammenhang zwischen erhöhtem HbA1c und der LVEF liegt demnach nahe. Allerdings geht man bei dieser Theorie von einer negativen Signifikanz aus, bei hohem HbA1c wäre somit die LVEF erniedrigt, da sie die Auswurfleistung des linken Ventrikels widerspiegelt. Bei einer LVH zeigt die EF erniedrigte Werte [81].

Der in unserer Studie statistisch dargelegte Zusammenhang zwischen EF und HbA1c ist folglich durch die allgemein bekannten Auswirkungen von Diabetes auf das Herzkreislaufsystem erklärbar. Weitere Parameter der Volumetrie zeigen keine signifikanten Korrelationen mit HbA1c.

## **4.2 MRT**

Die MRT stellt ein Verfahren dar, das die Untersuchung der Herzfunktion und Herzmorphologie mit hoher Bildqualität und guter Reproduzierbarkeit darstellt [82]. Sie gilt mittlerweile als Referenzmethode für die Diagnostik von Herzfunktion und Herzmorphologie [31]. In sonographisch schwer zu untersuchenden Patienten (Adipositas, Emphysem) ist die MRT der Echokardiographie überlegen [83].

Im Ergebnisteil sind unter Kapitel 4.2.1 die Befunde der MRT-Untersuchung zusammengefasst. Hierbei zeigen sich 21 pathologische Befunde. In unserem Patientenkollektiv weisen also über zwei Drittel der Patienten zentrale Herzkreislauf-Veränderungen auf, was die Belastung durch die Niereninsuffizienz verdeutlicht.

Es zeigen sich Pathologien in Herzfunktion, Herzmuskel- und Herzklappenmorphologie. Diese Vielfalt spiegelt die möglichen Erscheinungsformen der urämischen Kardiomyopathie wieder.

Beschrieben sind insbesondere strukturelle Veränderungen des linken Ventrikels im Sinne einer konzentrischen LVH und linksventrikulären Dilatation. Diese Beobachtung stimmt mit zahlreichen Studien überein, wie bei Foley et al., wo man von abnormen Veränderungen des linken Ventrikels bei 70-80% der Hämodialysepatienten ausgeht [84].

In der MRT-Untersuchung von fünf Patienten zeigen sich Anzeichen für Ischämien mit zusätzlicher linksventrikulärer Funktionsstörung. Diese ischämischen Ereignisse waren in der Patientengeschichte bisher unbekannt. Die Kontrastmitteluntersuchung des MRT ist eine besonders sensitive Methode zur Detektion minderperfundierter Areale und kann so bereits frühzeitig Erkenntnisse über die Durchblutungssituation kardial gefährdeter Hämodialysepatienten bringen [85]. Neben der schon genannten Risiken zur Entstehung einer Myokardischämie bei Hämodialysepatienten (Atherosklerose, kapillares mismatch, Diabetes u.v.m.) lässt sich laut Selby et al. noch ein weiterer Aspekt ergänzen. Da sich während der Dialyse und damit stattfindender Volumenverschiebungen häufig interdialysal eine Hypotonie entwickelt, kommt es im Laufe der Behandlung zu intermittierenden Minderperfusionen des Myokards, die wiederum subklinische Ischämien entstehen lassen [86].

Unter den Herzvitien unserer Studienpatienten finden sich primär Pathologien der Aortenklappe. Eine häufige Klappenerkrankung bei Hämodialysepatienten ist die Verkalkung der Aortenklappe, für deren Entstehung ein sekundärer Hyperparathyreoidismus verantwortlich gemacht wird [87].

Es sind sowohl Aortenklappenstenosen, als auch Aortenklappeninsuffizienzen beschrieben. Zapolski et al. stellen in einer Studie an Peritonealdialysepatienten dar, dass sich valvuläre Verkalkungen besonders an der Aortenklappe manifestieren, wobei häufig Veränderungen von Aortenklappe und Mitralklappe gleichzeitig bestehen [88].

Turkmen et al. stellen einen Zusammenhang zwischen der Verkalkung der Aortenklappe und der Entwicklung einer LVH an Hämodialysepatienten fest. Dabei



zeigen sich im Falle einer Aortenklappenverkalkung eine höhere transaortale Flussgeschwindigkeit und höhere maximale Druckgradienten über der Klappe. Bei der Entstehung der LVH geht man hier also von einem valvulär verursachten Hindernis des linksventrikulären Ausflusstrakts aus [89]. In einer weiteren Studie fand sich ein Rückgang der linksventrikulären Herzmasse bei Patienten nach Aortenklappenersatz mit vorheriger Aortenklappenstenose [90].

Die Studienpatienten mit Aortenklappenveränderungen unserer Studie zeigen bezüglich der Herzmasse keine Unterschiede zum Restkollektiv.

#### **4.2.1 Herzmasse**

Die Patientenwerte werden mit Normwerten verglichen. Diese Normwerte stammen von Probandenmessungen der Studie von Kramer et al. [32], wie bereits im zugehörigen Ergebniskapitel erwähnt. Hinsichtlich der Bestimmung von Normwerten für die MRT-Volumetrie muss berücksichtigt werden, dass hierbei eine Variabilität im Hinblick auf Alter, Geschlecht, Trainingszustand u.a. besteht. Auf diese Faktoren wird in dieser Studie beim Vergleich der Patientenwerte mit den aufgeführten Normwerten nicht eingegangen.

Wie im Ergebnisteil aufgelistet, liegen die Werte für Herzmasse im Mittel über der Norm. Dabei weisen 84 % der Patienten erhöhte Werte auf. Es ist also davon auszugehen, dass 84 % der Patienten unserer Studie an einer Herzhypertrophie leiden.

Man nimmt bei der Entstehung der Herzhypertrophie verschiedene pathophysiologische Mechanismen an, auf die bereits in den oberen Kapiteln genauer eingegangen wird. Grundsätzlich führt die chronische Volumenbelastung der Dialysepatienten zu einer exzentrischen Hypertrophie. Diese Volumenbelastung ist die Folge einer unvermeidlichen Natrium- und Wasserretention, sowie arteriovenöser Shunts niereninsuffizienter Patienten.

Einen weiteren Effekt für die Entstehung einer Herzhypertrophie liefert die chronische Druckbelastung, hauptsächlich durch arterielle Hypertonie verursacht.

Als Konsequenz dieser Druckbelastung entwickelt sich eine konzentrische Hypertrophie [6].

#### **4.2.1.1 Herzmasse - Differenz Zeitpunkt 2-1**

In der Abbildung 17 ist für die absolute Herzmasse nach Dialyse eine Abnahme um -2 % zur Messung vor Dialyse ersichtlich.

Eine ähnliche Tendenz zeigt Abbildung 18 für die normalisierte Herzmasse. Die Abnahme beträgt hier lediglich -0,06 %.

Ein signifikanter Unterschied ist weder bei absoluter noch bei normalisierter Herzmasse feststellbar.

Eine Erklärung für die geringe, nicht signifikante Abnahme der Herzmasse nach Hämodialyse bringt die Studie von Kumbasar et al. In echokardiographischen Messungen an Hämodialysepatienten geht man bei der Abnahme der Herzmasse von einer falschen Kalkulierung aufgrund des veränderten Volumenstatus nach Dialyse aus. Es findet sich in beschriebener Studie eine Verringerung der linksventrikulären Herzmasse und des linksventrikulären inneren Durchmessers nach Dialyse. Beide Parameter ergeben eine signifikante positive Korrelation. Überlegungen hierzu machen die Veränderungen des linksventrikulären Durchmessers, die durch den dialysalen Volumenentzug entstehen, für die falsch berechnete Abnahme der Herzmasse verantwortlich [91].

In diesem Kontext diskutiert man ebenfalls eine Veränderung der Ventrikelgeometrie durch die dialysale Volumenreduktion. Dabei werden basisnahe Schichten postdialysal in die Volumenberechnungen einbezogen, die in den Messungen vor Dialyse nicht betrachtet wurden. So ergibt sich eine verringerte Herzmasse im Verhältnis zum Ventrikelvolumen [32]. Zum Verständnis sei kurz auf die Erläuterungen der Volumenberechnungen der MRT-Untersuchung im Methodenteil verwiesen.

## 4.2.2 MRT-Volumetrie

Bei der Betrachtung der Volumetriewerte muss eine untersucherabhängige Variabilität im Gebrauch der Argus-Software berücksichtigt werden. Sandstede et al. berichten über eine „intra- and interobserver variability“ von 1,4 % - 5,9 % [30]. Eine Fehlerquelle, die zu abweichenden Messergebnissen führen kann, stellt das Markieren von Endo- und Epikard dar. In manchen Fällen ist ein Kontrast zwischen Myokard und ventrikulärem Volumen nicht klar auszumachen und erfordert einen geübten und geschulten Untersucher. Weiterhin gibt es bei der Auswahl der Schichten, die dem Ventrikel angehören und dessen Grenzen die Herzbasis und Herzspitze bilden, mögliche Variabilitäten.

Die Mittelwerte aller Patienten für ESV, EDV, CO, SV und deren normalisierte Form liegen zum Zeitpunkt vor Dialyse durchschnittlich über den Normwerten. Dies spricht für die hohe Volumenbelastung des Herzens bei Hämodialysepatienten. Obwohl nach Dialyse eine Verminderung dieser Volumina zu verzeichnen ist, bleiben die Werte im Fall von ESI über den Normwerten. Die restlichen Parameter lassen sich den Normbereichen zuordnen. Folglich ist die Effizienz der Dialysebehandlung durch die Abnahme der Herzvolumina ersichtlich.

Das enddiastolische Volumen (EDV) ist das maximale Volumen, das der linke Ventrikel fassen kann. Bei einem EDI  $> 90 \text{ ml/m}^2$  nimmt man eine Dilatation des Ventrikels an. In unserer Studie lassen sich bei 9 Patienten vor Dialyse und bei 3 Patienten nach Dialyse ein EDI  $> 90 \text{ ml/m}^2$  feststellen. In diesen Fällen muss also von einer Ventrikeldilatation ausgegangen werden. Diese ist bei besagten 3 Patienten mit erhöhten postdialysalen EDI-Werten im MRT-Befund beschrieben.

Die dilatative Kardiomyopathie von Hämodialysepatienten entspricht einer toxischen Kardiomyopathie, verursacht durch Urämietoxine. Zusätzlich unterstützt die chronische Volumenbelastung (AV-Shunts, Natrium- und Wasserretention) ihre Entstehung. Die dilatative Kardiomyopathie ist definiert als systolischer Pumpfehler (erniedrigtes EF) assoziiert mit einer Kardiomegalie [92].

In einer 3jährigen prospektiven Studie von Aoki et al. sind die Beobachtungen von Dialysepatienten mit dilatativer Kardiomyopathie und einer EDI > 90 ml/m<sup>2</sup> zusammengefasst. In Myokardbiopsien zeigen sich dabei 3 histologische Merkmale. Die Dialysepatienten mit hohem EDI weisen eine Myozytenhypertrophie, eine ausgeprägte Fibrose und eine Fehlanordnung der Myozytenstruktur auf. Die Schlussfolgerung ist, dass sich die untersuchten Patienten dieser Studie in der dilatativen Phase einer kardialen Hypertrophie befinden. Zusätzlich geht man hier von einer 3-Jahres Überlebensrate von 42 % für Dialysepatienten mit dilatativer Kardiomyopathie aus, was die Notwendigkeit einer frühen Intervention unterstreicht [93]. In der Pilotstudie von Hayashi et al. lässt sich an Hämodialysepatienten vor Dialysebehandlung eine Asynchronität der linksventrikulären Kontraktion feststellen. Diese Asynchronität korreliert positiv mit dem EDV, das bei hohen Werten für eine Ventrikeldilatation spricht. Nach Hämodialyse lässt sich die asynchrone Kontraktion bestenfalls beseitigen und dadurch die Herzleistung verbessern [94]. Ein ausreichender Volumenentzug bei Hämodialysepatienten ist demnach ebenso wichtig für die synchrone effektive Kontraktion des Herzens. Ein kardiales Monitoring während der Hämodialysebehandlung ist somit zur Vermeidung einer Herzinsuffizienz sinnvoll. Die Dialyse bewirkt im Falle unserer Patienten eine Abnahme der Herzdilatation.

Das Schlagvolumen (SV), entspricht dem Ventrikelvolumen, das pro Herzschlag in die Peripherie ausgeworfen wird. Es lässt sich aus der Differenz von EDV-ESV berechnen und liegt im Normalfall zwischen 70-100 ml. Es bestimmt als Produkt zusammen mit der Herzfrequenz das Herzzeitvolumen, im Englischen CO (Cardiac Output) genannt ( $CO = SV \cdot HF$ ). Die Menge des SV ist abhängig von der diastolischen Füllung (Vorlast), die Menge des CO ist abhängig vom SV. Je größer die Ventrikelfüllung ( $\approx$  EDV) und damit die Vordehnung in der Diastole, desto höher ist konsequent die Kontraktionskraft und damit das SV, wie es die Theorie des Frank-Starling-Mechanismus am gesunden Herzen beschreibt. Diese Kraft-Spannungs-Beziehung besteht bei erhöhter Vorlast (z.B. Natrium- und Wasserretention bei Niereninsuffizienz). Betrachtet man nun das

SV im Verhältnis zum EDV unserer Patienten, so fällt auf, dass das EDV im Mittel vor Dialyse erhöht, das SV jedoch eher im unteren Normbereich anzusiedeln ist. Dies kann Ausdruck einer erhöhten Nachlast (Atherosklerose, Aortenklappenstenose u.a.) sein. Eine weitere mögliche Interpretation für das verhältnismäßig geringe SV ist das Vorhandensein eines bereits geschädigten Myokards, geschädigter Klappen oder einer pathologischen Ventrikelmorphologie.

Im Fall einer Überdehnung der Herzmuskelfaserlänge (zu hohes EDV) nehmen ebenfalls die Kontraktionskraft und damit das SV ab. Die Anpassung (hohes SV) auf die Volumenüberladung vor Dialyse (hohes EDV) gelingt also nicht effizient.

Der Bowditch-Effekt ist ein weiterer Adaptationsmechanismus, der über eine Herzfrequenzsteigerung das HZV aufrechterhält.

Bei unseren Patienten ist eine Myokardhypertrophie nachweisbar, die u.a. durch eine chronisch erhöhte Druckbelastung entsteht. Die Vermutung liegt nahe, dass gerade diese Druckbelastung Folge der Anpassung an die erhöhte Vorlast und eine anzunehmende Nachlast (Atherosklerose) ist.

Die erhöhte Kontraktionskraft wird größtenteils zum Druckaufbau gegen den mittleren Aortendruck benötigt, das SV bleibt verringert. So erhöht sich wiederum das EDV und das ESV (Restvolumen), wie es in der prädialysalen Phase unserer Patienten messbar ist [95]. Damit das CO trotz verhältnismäßig niedrigem SV den Wertebereich unserer Patienten erreichen kann, ist eine Erhöhung der Herzfrequenz notwendig (Bowditch-Effekt). Eine erhöhte Herzfrequenz ist in den Messungen unserer Studie ersichtlich.

Die EF (Auswurfraction) gibt den Anteil des Schlagvolumens im Verhältnis zum Kammervolumen, genauer zum EDV, wieder. Folglich stellt sie die Volumenfraction des Gesamtvolumens dar, die pro Herzkontraktion aus dem Herzen ausgeworfen wird, und gilt als Parameter für die kardiale Funktionsleistung. Eine hohe EF ist demnach ein Zeichen für eine hohe Herzleistung und umgekehrt. Bei herzgesunden Menschen liegt die EF bei 55 - 60 %, eine

EF < 40 % gibt Hinweise für eine schwere Funktionsstörung. Siehe hierzu die Tabelle 34 der AWMF-Leitlinien online im Anhang [96].

Die EF unserer Studienpatienten liegt im Normbereich. Vereinzelt lässt sich allerdings bei 15 Patienten eine EF < 55 % feststellen (vor Dialyse: 55 % ± 15,3; Wertebereich 13 - 80 %; nach Dialyse: 54 % ± 19,0; Wertebereich 11 – 87 %). Betrachtet man nun alle Patienten mit erniedrigten EF-Werten, so zeigt sich, dass 5 der 6 Diabetiker unserer Studie eine verringerte EF aufweisen.

Eine häufig mit Diabetes assoziierte Erkrankung ist die kardiovaskuläre autonome Neuropathie, die in eine diastolische Dysfunktion mündet [97]. Auch die Urämie selbst verursacht eine diastolische Funktionsstörung [98]. So liegt im Falle der niereninsuffizienten Diabetiker unserer Studie eine Kombination aus urämischer Kardiomyopathie und diabetischer Neuropathie vor, die offensichtlich zu einer schweren kardialen Funktionsstörung führt.

Weitere Attribute lassen sich für die Patienten mit niedrigen EF Werten nicht finden. Sie sind weder länger unter dem Einfluss einer Hämodialysebehandlung, noch zeigen sie auffällige Herz- und Klappenmorphologien. Herzmassenunterschiede sind im Vergleich zu den Patienten mit normwertiger EF nicht festzustellen.

#### **4.2.2.1 MRT-Volumetrie – Differenz Zeitpunkt 2-1**

Alle in der Studie erhobenen MRT-Volumetriewerte zeigen nach Dialyse eine Abnahme. Diese Abnahme ist, mit Ausnahme des Parameters EF, statistisch signifikant. So findet sich bei den Werten für EDV, EDI, CO, CI, SV, SI, ESV und ESI eine Differenz beider Messungen von 20-30%. Dieses Verhalten ist durch den Volumenentzug während der Dialyse begründet. Auch die Studie von Hunold et al. beschäftigt sich mit den Veränderungen von Herzvolumina unter Hämodialysebehandlung [99]. Die Dialyse führt in unseren Messungen also zu einer Abnahme der Vorlast und einer Verringerung der Herzdilatation. Gleichzeitig zeigt sich aber eine Abnahme der systolischen Herzfunktion.

Die EF ändert sich also nach Dialyse nur gering um -1,5 %. Dazu dient die folgende Überlegung. EF kann mit der Formel SV:EDV berechnet werden. Dies

impliziert, dass bei einer gleichgerichteten Veränderung beider Parameter (SV und EDV) die EF unverändert bleibt. So lässt sich erklären, dass in unserer Studie eine Abnahme von SV und EDV besteht, und die EF sich gering zum Ausgangswert verändert, was an der Variabilität der Untersuchung liegen kann. Als Folge des Volumenentzugs durch die Hämodialyse ist jedoch eher eine Erhöhung von EF, und damit eine Verbesserung der Herzfunktion erwünscht.

### **4.2.3 MRT-Volumetrie und Herzmasse**

Bei der Korrelation der MRT-Volumetrie Parameter mit den Werten der Herzmasse lässt sich ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen EDI und normalisierter Herzmasse zeigen (Abb. 19). Dies bestätigt die pathophysiologischen Entstehungsmechanismen der urämischen Kardiomyopathie.

Schon zu Beginn der chronischen Niereninsuffizienz kommt es zu einer Abnahme der myokardialen „Compliance“. Das Herz reagiert inadäquat bereits auf eine geringe Füllungszunahme des linken Ventrikels (erhöhtes EDI) mit übertrieben gesteigertem LV-enddiastolischem Druck (LVEDP). Das Resultat dieser Drucksteigerung ist die Myokardmassenzunahme und letztendlich die kardiale Hypertrophie. Unterstützend wirkt hierbei die Volumenüberladung des Herzens bei Niereninsuffizienz, die ihrerseits das EDI erhöht und den circulus vitiosus unterhält. In der Folge kommt es zu einer Myokardfibrose durch den Untergang gesunder Kardiomyozyten. Die verbleibenden Kardiomyozyten können durch die zunehmende Fibrosierung nicht korrekt interagieren, es folgt eine diastolische Relaxationsstörung.

Ein erhöhtes EDI ist auch Ausdruck einer LV-Dilatation. Die LV-Dilatation kann wiederum durch ischämische Ereignisse entstehen. Neben den zerstörten Kardiomyozyten hypertrophieren die verbliebenen gesunden Muskelzellen, um die systolische Herzfunktion aufrechterhalten zu können [2].

Anzunehmen ist, dass der Hauptteil unserer Patienten sich in einem Stadium der urämischen Kardiomyopathie befindet, in welchem sowohl eine Herzhypertrophie, als auch eine Herzdilatation parallel vorhanden ist. Interessant wäre

sicherlich, eine Stadieneinteilung der urämischen Kardiomyopathie zu entwickeln, die auf Volumetriewerten des MRT basiert.

### **4.3 Impedanz**

Die Impedanzkardiographie ist ein weiteres Verfahren, mit dem sich die kardialen Funktionsparameter ermitteln lassen. In der aktuellen Literatur wird diese Untersuchungsmethode im Vergleich zu Messungen anhand der Echokardiographie oder invasiver Katheteruntersuchungen diskutiert [100]. Dabei beschreibt die Studie von Parrott et al. die IKG als zeitsparendes, nicht invasives und einfach durchzuführendes Verfahren, das zuverlässige Werte ermittelt, entsprechend den Standardmethoden [101]. Es findet bereits Einsatz auf Intensivstationen, wird intraoperativ angewendet, dient der Überwachung von kardiologischen Patienten und hilft bei der Diagnostik schwangerer Gestosepatientinnen. Ein sinnvoller Nutzen, wie auch in dieser Studie untersucht, soll die IKG auf Hämodialysestationen zeigen [28]. Ein häufig beobachtetes Phänomen während der Behandlung der Patienten stellen intradialysale, plötzlich auftretende Kreislaufstörungen und hypotone Krisen dar. Ein kontinuierliches „Monitoring“ der Herz-Kreislauf Parameter mittels IKG kann dazu führen, bereits frühzeitig Therapiemaßnahmen zu beginnen, bevor sich klinische Symptome manifestieren. Auch im Hinblick auf die hier untersuchte hohe kardi-ale Belastung niereninsuffizienter Patienten, ist eine kardioprotektive bzw. schonende Hämodialyse nötig.

In dieser Studie sollen die durch Impedanzkardiographie ermittelten Impedanzvolumetriewerte mit den MRT-Volumetriewerten verglichen werden. Dabei stellt die MRT-Untersuchung den Goldstandard in der Erfassung von Herzfunktionsparametern dar [31].



### **4.3.1 Impedanzvolumetrie – der Parameter „gut“**

Der Parameter „gut“ signalisiert die Prozentzahl der auswertbaren Herzschläge und soll Auskunft über die Wertigkeit der Messung zu einem bestimmten Zeitintervall geben. Dabei unterscheiden sich, wie bei allen anderen Parametern, die Anzahl der Messdaten pro Minute innerhalb einer Patientenmessung und unter allen Patienten. So finden sich für die ersten 15 Minuten der Untersuchung zwischen 18 - 270 Messdaten. Zum Zeitpunkt 2 zwischen Dialyseende und Messende variiert die Anzahl der Messdaten aller Parameter zwischen 33 - 226. Der Mittelwert für „gut“ während der gesamten Messung liegt bei 42,72 %  $\pm$  18,0 bei einem Datenbereich von 16,2 - 84,4 %. Dies zeigt die hohe Variabilität in der Wertigkeit der Messungen aller Patienten. Bei der Diskussion der Werte muss dies mitberücksichtigt werden. Wie bereits im Kapitel „Material und Methoden“ beschrieben, wird für alle Volumetrie-Parameter ein Wert vor und nach Dialyse in einem bestimmten Zeitintervall ermittelt und dafür die Wertigkeit der Messung anhand von „gut“ miteinbezogen. Der gut-Wert ist während der Messung beeinflussbar durch Bewegungen der Patienten, durch fehlerhaftes Aufkleben der Elektroden und zeigt Schwankungen je nach Patientenkonstitution.

### **4.3.2 Impedanzvolumetrie – Differenz Zeitpunkt 2-1**

Die Werte der Impedanzvolumetrie werden mit Normwerten aus der Literatur verglichen.

Zur Beurteilung der Impedanzkardiographie werden bevorzugt die normalisierten Werte betrachtet, um möglichst genaue Aussagen der linksventrikulären Funktion in Relation zur Patientenkonstitution zu erhalten. Der Mittelwert des CI der Impedanzkardiographie liegt vor Dialyse mit 2,9 l/min/m<sup>2</sup> (Wertebereich CI1: 1,3 - 6 l/min/m<sup>2</sup>; CI 2: 0,8 – 4,8 l/min/m<sup>2</sup>) im Normalbereich von 2,5 - 4,7 l/min/m<sup>2</sup>. Dabei unterscheiden sich die einzelnen Patienten um bis zu 5 l/min/m<sup>2</sup>. Nach Dialyse fällt CI nicht signifikant mit 2,5 l/min/m<sup>2</sup> ab. Der CI, auch Herzzeitvolumenindex genannt, wird durch das Produkt von SV und Herzfre-

quenz berechnet. Da die Herzfrequenz nach Dialyse im Mittel um 10/min zunimmt, ist die Abnahme des CI verursacht durch die Abnahme des SI, als Folge der Dialyse. Dies zeigt sich in den Ergebnissen für SI, dessen Mittelwert vor Dialyse (MW  $\pm$  Stabw: 40,60  $\pm$  15,4 ml/m<sup>2</sup>) und nach Dialyse (MW  $\pm$  Stabw: 30,30  $\pm$  13,9 ml/m<sup>2</sup>; Wertebereich SI 1: 14,5 - 74,7 ml/m<sup>2</sup>; SI 2: 4,6 - 58,5 ml/m<sup>2</sup>) im Normbereich liegt (30 - 65 ml/m<sup>2</sup>) und eine signifikante Abnahme aufweist. Auch hier ist eine große Streuung der Werte zwischen den Patienten ersichtlich und einzelne Absolutwerte in ihrer Richtigkeit zu hinterfragen, z.B. ein SI von 4,6 ml/m<sup>2</sup>.

Für die EF der Impedanzkardiographie vor Dialyse wird mit 63,4 % ein Wert ermittelt, der im Normbereich gesunder Menschen liegt (50 - 65 %). Nach Dialyse findet sich jedoch ein Mittelwert von 53,6 %, was für eine deutliche Verschlechterung der linksventrikulären Funktion spricht. Dies steht im Widerspruch zu anderen Studien, in welchen die Dialyse deutliche Verbesserungen der linksventrikulären Funktion bewirkt [102]. Gleichfalls zeigt sich in den Ergebnissen unserer MRT-Volumetrie eine wesentlich geringere nicht signifikante Abnahme.

Für den Parameter EDI liegen die Mittelwerte vor Dialyse und nach Dialyse im Normbereich gesunder Menschen. Zusätzlich ist eine Abnahme nach Dialyse messbar, die nicht signifikant ist. Auch hier fällt eine sehr breite Streuung der Werte auf (EDI 1: 27,9 - 102,6 ml/m<sup>2</sup>; EDI 2: 23,1 - 130,9 ml/m<sup>2</sup>). Betrachtet man EDI als Parameter, der in der Impedanzkardiographie mit Werten >100 ml/m<sup>2</sup> auf eine dilatative Kardiomyopathie hinweist, lassen sich durch die Impedanzkardiographie für 3 Patienten eine Dilatation des linken Ventrikels diagnostizieren. In der MRT-Volumetrie liegen 14 Patienten über dem Normwert.

Die LVET, linksventrikuläre Ejektionszeit, bleibt vor und nach Dialyse im Normbereich und nimmt im Verlauf der Dialyse signifikant ab (LVET 1 167,9 - 381,6 ms; LVET 2 157,1 - 332,0 ms). Eine Erklärung hierfür ist die Tatsache, dass die Dialyse eine Verringerung der Vorlast verursacht. Die zum Teil vor Dialyse bestehende ventrikuläre Dilatation nimmt ab (Abnahme EDI), die Herzmuskulatur kann durch die verbesserte Geometrie effektiver arbeiten. Als Resultat ergibt sich ein schnellerer Auswurf (Abnahme LVET) des SV aus dem linken Ventrikel.

Die Präejektionsperiode (LV-PEP 1 25,0 - 141,1 ms; LV-PEP 2 42,6 - 179,5 ms) nimmt als einziger Parameter unserer Messung signifikant zu. Die LV-PEP des linken Ventrikels gibt das Zeitintervall zwischen R-Zacke im EKG und Beginn der aortalen Austreibungsphase an. Ein zeitlich großer Unterschied zwischen der LV-PEP und RV-PEP (Zeit bis zur pulmonalen Austreibungsphase) verdeutlicht eine Asynchronität der Herzarbeit. Da in unseren Messungen die RV-PEP nicht berücksichtigt wird, kann hierzu keine Aussage getroffen werden. Zu beiden Messzeitpunkten finden sich normgerechte Werte.

Eine signifikante Abnahme der thorakalen Flüssigkeit (TFC 1 0,03 - 0,07 1/Ohm; TFC 2 0,02 - 0,06 1/Ohm) ist nach Dialyse anzunehmen. Die TFC kann als Parameter zur Beurteilung der Effektivität der Dialyse dienen [103].

### **4.3.3 MRT und Impedanz im Vergleich**

Der Vergleich der Methoden, Impedanzvolumetrie und MRT-Volumetrie (als Referenzmethode), zeigt für alle Parameter keine signifikante Abweichung. Daraus lässt sich schließen, dass beide Methoden ähnliche Resultate erzielen. Eine besonders große Übereinstimmung findet sich für CI 1 ( $p= 0,8836$ ) und CI 2 ( $p= 0,9708$ ), die größte Abweichung besteht für SI 2 ( $p= 0,0617$ ).

Betrachtet man allerdings die Ergebnisse einzelner Patienten, so gibt es große Unterschiede zwischen beiden Methoden. Es finden sich dabei Deviationen für den Parameter CI 1 von 3,6 l/min bis -3,0 l/min trotz der hohen Übereinstimmung in der Korrelation aller Patienten. Wenn man einen Normwert von 3 l/min für CI annimmt, so ist eine Differenz von 3,6 l/min eine beträchtliche Abweichung. Sollte die Impedanzvolumetrie jedoch den Zweck erfüllen, einen Patienten über einen längeren Zeitraum während einer Dialysesitzung zu überwachen, um eine hämodynamische Stabilität zu gewährleisten, so sind Unterschiede zur Referenzmethode von bis zu 3,6 l/min für den Herzminutenvolumen-Index kritisch zu betrachten.

Trotz der hier geäußerten Bedenken bezüglich der Genauigkeit der Absolutwerte, stellt sich die Frage, ob die Impedanzkardiographie im Vergleich zur MRT-Untersuchung gleiche Aussagen über die Veränderungen vor und nach Dialyse

liefert. Es zeigen sich abweichende Ergebnisse für die EF, die in der MRT-Volumetrie nur gering und in der Impedanzvolumetrie nach Dialyse stark abnimmt. Gleichgerichtete Veränderungen zum Zeitpunkt 2, nach Dialyse, finden sich bei CO, CI, EDV, EDI, SV, SI, wobei der Grad der Veränderungen deutliche Unterschiede zeigt. Die Impedanzvolumetrie lässt sich hiernach nur bedingt als zuverlässige Methode beurteilen. Laut Hersteller der Cardioscreen-Software liegen mögliche Fehlerquellen in der Patientencompliance. Der Patient sollte sich während der gesamten Untersuchung möglichst wenig bewegen. Berücksichtigt man die Dialysezeit von 4-5 Stunden und die körperlichen Beschwerden, die während der Behandlung auftreten können, so ist das kaum durchführbar. Zudem liegt in der Anwendung der Untersuchung eine hohe „intra- und interobserver“- Variabilität vor. Das Anlegen der Elektroden, die Lagerung des Patienten, äußere Stressfaktoren führen zu falschen Ergebnissen. Fehler in der Berechnung der Volumetriewerte entstehen durch kardiale Shunts, Klappenstenosen und Klappeninsuffizienzen, durch eine eingeschränkte Compliance der Aorta und durch thorakale Flüssigkeitsansammlungen. Im Kollektiv der Hämodialysepatienten sind alle diese Pathologien in hohem Maß vorhanden [104].

## **5 Zusammenfassung**

Patienten, die an einer terminalen Niereninsuffizienz erkrankt sind und mit einer kontinuierlichen Hämodialyse behandelt werden, zeigen im Vergleich zur Normalbevölkerung eine deutlich erhöhte Morbiditäts- und Mortalitätsrate. Den Hauptanteil der hohen Sterblichkeit nehmen Erkrankungen des kardiovaskulären Systems ein. Ein Erscheinungsbild der Herz-Kreislauf-Belastung von Hämodialysepatienten stellt die urämische Kardiomyopathie dar. Sie umfasst hauptsächlich das Vorkommen einer LVH, Linksherzdilatation und Myokardischämien und weist eine Prävalenz von 50 % bei Dialysepatienten auf.

Die Diagnostik der urämischen Kardiomyopathie und ihrer Risikofaktoren stellt den Hintergrund dieser Studie dar.

Hierzu werden 32 Hämodialysepatienten untersucht. Patienten mit bekannten Herzanomalien, Herzklappenveränderungen, Kardiomyopathien und relevanten

Herzrhythmusstörungen werden zuvor an der Teilnahme ausgeschlossen. Die Messungen mittels Blutentnahme und MRT erfolgen vor und nach Hämodialyse. Die Impedanzkardiographie misst während der Dialysebehandlung.

Anhand der Blutentnahmen wird eine ausführliche Diagnostik einer Anämie, hormoneller Abweichungen (RAAS, EPO, PTH), einer Entzündung und von Atheroskleroserisiken vorgenommen. Die MRT-Untersuchungen befassen sich mit Pathologien der Herzmorphologie, der Herzklappen und Herzfunktion. Während der Dialysebehandlung erfolgt die Messung der Impedanzkardiographie, deren Volumetrieergebnisse mit der MRT-Volumetrie verglichen werden sollen.

Die Resultate der Laboruntersuchungen zeigen für alle Patienten Anzeichen einer renalen Anämie. Erythropoietin ist nach Hämodialyse um 110 % signifikant erhöht ( $p= 0,0133$ ). Dabei ist kein Zusammenhang zwischen der Höhe der normalisierten Herzmasse 2 und der Höhe des EPO-Wertes ersichtlich ( $p= 0,6631$ ). Für 6 Patienten lassen sich nach Dialyse starke Erhöhungen von EPO (EPO-Spitzen) nachweisen, eine i.v.-EPO-Therapie mit 2000 IE während Dialyse war nur bei einem von oben genannten 6 Patienten während unserer Messung erfolgt. Diese Patienten haben geringere Herzmassenwerte und zeigen nach Hämodialyse eine stärkere Abnahme der Herzmasse im Vergleich zu den Restpatienten. Ein Effekt der EPO-Therapie während der Dialyse auf eine Herzmassenzunahme ist auszuschließen ( $p= 0,0765$ ).

Hinsichtlich des Atheroskleroserisikos findet sich bei allen Patienten eine Hyperhomocysteinämie. Homocystein nimmt zudem nach Dialyse ab. Erhöhte Werte zeigen ebenfalls die Parameter Fibrinogen und Triglyceride. Für HDL, LDL, Lipoprotein A, Cholesterin und BMI sind im Mittel aller Patienten keine pathologischen Werte nachweisbar. In Korrelationen mit einem Ischämiefund in der MRT-Untersuchung zeigt sich bei Homocystein 1 ( $p= 0,9735$ ), 2 ( $p= 0,3785$ ), Fibrinogen ( $p= 0,9742$ ) und Triglyceride ( $p= 0,3042$ ) kein signifikanter Zusammenhang. Gleich verhalten sich die Korrelationen der 3 Parameter mit Werten der Herzmasse.

Für alle Patienten ist ein sekundärer Hyperparathyroidismus zu diagnostizieren. Dabei findet sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Phosphat und Herzmasse 2 normalisiert ( $p=0,0121$ ).

Bezüglich der Entzündungsparameter sind bei den Patienten erhöhte Leukozytenwerte, ein leicht erhöhtes CRP und ein hohes Fibrinogen zu messen. Korreliert man diese Parameter mit der normalisierten Herzmasse 2, so ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Leukozytenzahl nach Hämodialyse, nicht aber bei Fibrinogen und CRP (Leukos 2:  $p=0,0170$ ; Fibrinogen:  $p=0,1919$ ; CRP:  $p=0,3900$ ). Ebenso verhält sich die Korrelation zwischen CRP und LVH, im MRT befundet ( $p=0,4098$ ).

Veränderungen im RAAS der Hämodialysepatienten zeigen sich für Renin und Aldosteron, die beide über die Norm erhöhte Werte aufweisen. Nach Dialyse ist Renin um etwa ein Drittel zum Ausgangswert erhöht, Aldosteron fällt um ein Drittel ab. Das ACE liegt vor Dialyse im Normbereich. Im Vergleich zwischen Patienten mit medikamentöser Therapie durch ACE-Hemmer u/o AT II-Antagonisten fällt bei Patienten ohne eine solche Therapie ein signifikant höheres ACE ( $p=0,0057$ ) und Aldosteron 1 ( $p=0,0264$ ) auf. Die Herzmasse 1 absolut ist bei nicht therapierten Patienten signifikant geringer ( $p=0,0202$ ). Insgesamt weisen Patienten ohne Therapie geringere Herzmassenwerte auf. Korreliert man einzelne Parameter des RAAS mit der Herzmasse, so findet sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Herzmasse 2 normalisiert und ACE ( $p=0,0360$ ), alle weiteren Berechnungen sind nicht signifikant. Aldosteron zeigt bei Patienten, die bereits mehrere Jahre unter einer Hämodialysebehandlung sind, signifikant höhere Werte ( $p=0,0003$ ).

Untersucht wird zudem der Einfluss von Diabetes auf kardiovaskuläre Erkrankungen. Im MRT können bei 5 Patienten ischämische Zonen im Myokard festgestellt werden. Von diesen 5 Patienten sind 4 Patienten an Diabetes erkrankt ( $p=0,0020$ ). Außerdem haben die Diabetiker nicht signifikant höhere Herzmassenwerte (Herzmasse 2 normalisiert:  $p=0,2458$ ). Der Parameter HbA1c zeigt weder für Ischämien im MRT-Befund ( $p=0,1147$ ), noch für die Herzmasse signifikante Ergebnisse. Bringt man den HbA1c-Wert mit der MRT-Volumetrie in einen statistischen Zusammenhang, so ergibt sich für HbA1c und EF MRT2 eine signifikante Korrelation ( $p=0,0034$ ).

Die MRT-Diagnostik führt bei den 32 Patienten zu 21 pathologischen Befunden. Darunter finden sich Patienten mit LVH, linksventrikulären Dilatationen, reduzierter EF, Ischämien, Aortenstenosen und Aorten- und Mitralinsuffizienzen.

Die normalisierte Herzmasse beträgt vor Dialyse  $71,27 \pm 24,9 \text{ g/m}^2$  und nach Dialyse  $70,40 \pm 32,2 \text{ g/m}^2$ . Dies zeigt keinen Unterschied der Herzmasse beider Messungen ( $p= 0,9725$ ). Fasst man die Ergebnisse der MRT-Volumetrie zusammen, so haben die Parameter ESI, CI, SI, EDI vor Dialyse über die Norm erhöhte Werte, die jeweils einen signifikanten Abfall nach Dialyse aufweisen. Ausschließlich EF liegt vor Dialyse im Normbereich und fällt nicht signifikant ab. Die Korrelation von EDI und Herzmasse zeigen positive Signifikanzen von  $p < 0,0001$ .

Die Impedanzkardiographie, deren Ergebnisse mit der MRT-Volumetrie verglichen werden soll, misst vor Dialyse für CI, SI, EDI, EF und LVET Werte im Normbereich, PEP und TFC sind vor Dialyse erhöht. Alle Parameter fallen im Verlauf der Dialyse ab. Dabei findet sich eine signifikante Differenz bei SI, EF (9,75 %), LVET, PEP und TFC.

Im Vergleich der Ergebnisse von Impedanzkardiographie und MRT ist statistisch kein signifikanter Unterschied feststellbar.

Zusammenfassend lassen sich bei unseren 32 Hämodialysepatienten zahlreiche Anzeichen einer urämischen Kardiomyopathie anhand der MRT-Untersuchungen finden. Neben den erhöhten Herzmassewerten zeigen sich Pathologien wie LVH, linksventrikuläre Dilatation, Ischämien und Klappenveränderungen. Der Großteil der Patienten befindet sich in einem Stadium der urämischen Kardiomyopathie, das neben einer Herzhypertrophie eine Herzdilatation aufweist. Vor Dialyse liegen die Herzfunktionsparameter über den Normwerten. Die Hämodialyse führt zu einer deutlichen Abnahme der Herzfunktionsparameter (SV: -30 %, EF: -1,5 %). Dies ist Ausdruck einer systolischen Funktionsstörung. Eine Herzdilatation, gemessen an der Höhe des EDI, bildet sich nach Dialyse zurück. Die Herzmasse bleibt vor und nach Dialyse annähernd unverändert. Hinweise für eine myokardiale „Compliance-Störung“, begleitet von einer Volumenüberladung, liefert die Korrelation von EDI und Herzmasse.

Für die renale Anämie, die bei allen Patienten in unterschiedlichem Ausmaß vorhanden ist, ist weder ein Zusammenhang mit der Entwicklung einer urämischen Kardiomyopathie feststellbar, noch auszuschließen. Die 2-fache Erhöhung von EPO nach Dialyse zeigt statistisch keinen Zusammenhang mit der Höhe der Herzmasse. Die benannten EPO-Spitzen nach Dialyse von 6 unserer Patienten sind unabhängig von der Anzahl an Dialysejahren, einer EPO-Therapie, dem Flüssigkeitsentzug bei Dialyse, myokardialen Pathologien und Diabetes. Allerdings zeigen diese Patienten geringere Herzmassenwerte vor und nach Dialyse. Es bleibt weiterhin zu untersuchen, ob diese EPO-Erhöhungen nach Dialyse mit einer urämischen Kardiomyopathie in Zusammenhang stehen. Das Atheroskleroserisiko unserer Patienten zeigt sich in einer Hyperhomocysteinämie, in erhöhten Triglyceriden und Fibrinogenwerten. Ein Zusammenhang zwischen Manifestationen der urämischen Kardiomyopathie ist nicht auszumachen.

Es findet sich allerdings eine nicht signifikante aber deutliche Assoziation einer Hyperphosphatämie der Patienten mit erhöhten Herzmassewerten. Dies steht unter anderem in Verbindung mit einem sekundären Hyperparathyreoidismus, der sich bei allen Patienten diagnostizieren lässt und auch für die Entstehung einer urämischen Kardiomyopathie verantwortlich gemacht wird. Die erhöhten Entzündungsparameter sind nicht mit einer Herzhypertrophie in Verbindung zu bringen, wobei die Leukozytenwerte nahezu signifikant mit der Herzmasse korrelieren. Zusätzlich spielt der Hyperaldosteronismus unserer Patienten eine Rolle, der im Laufe der Behandlungsjahre zunimmt. Die Höhe des ACE zeigt einen Einfluss in der Herzmassenzunahme. Jedoch ist erstaunlich, dass die Patienten ohne ACE-Hemmer u/o AT II-Antagonisten geringere Herzmassewerte aufweisen.

Das Vorhandensein eines Diabetes ist ein verstärkender Faktor für die Entwicklung einer urämischen Kardiomyopathie. Dies zeigt sich bei unseren dialysepflichtigen Diabetikern an der hohen Inzidenz an Myokardischämien und der höheren Herzmasse im Vergleich zu Nicht-Diabetikern. Bei der Impedanzkardiographie-Messung liegen alle Parameter in den Normbereichen. Hier ist eine Abnahme der Herzfunktion ersichtlich, die sich bezogen auf die EF deutlich



drastischer darstellt (-10%). Anhand der Impedanzkardiographie gemessen, leiden deutlich weniger Patienten an einer Herzdilatation.

Im Vergleich der Impedanzkardiographie mit der MRT, bezogen auf die Herzvolumetrieparameter, ist kein signifikanter Unterschied der Werte vor und nach Dialyse feststellbar. Allerdings sind große Abweichungen einzelner Werte zwischen den Patienten in beiden Methoden ersichtlich. Für den CI sind sich die Methoden sehr ähnlich, für SI zeigen sich große Unterschiede. Die Impedanzkardiographie eignet sich grundsätzlich zur Kontrolle der variierenden Herzfunktion während der Hämodialyse. Allerdings stellen Hämodialysepatienten mit ihren Begleiterscheinungen (Klappeninsuffizienzen u.ä.) der urämischen Kardiomyopathie zahlreiche Fehlerquellen für die Messung dar. Die Impedanzkardiographie fordert für aussagekräftige Ergebnisse eine hohe Patientencompliance und gut geschultes Personal. Für den Einsatz in der klinischen Routine bedarf es weiterer Untersuchungen. Die MRT kann als Referenzmethode für die Verlaufskontrolle einer urämischen Kardiomyopathie angesehen werden. Ein frühzeitiger Einsatz und damit die frühzeitige Diagnose kardialer Veränderungen mit angepasster Therapie können den Krankheitsverlauf dialysepflichtiger Patienten verbessern mit dem Ziel, die Mortalitätsrate zu senken.

## 6 Anhang

**Tabelle 33:** Stadien der chronischen Niereninsuffizienz

| Stage | Description                           | GFR<br>(mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) |
|-------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| 1     | Kidney damage<br>with normal or ↑ GFR | ≥90                                  |
| 2     | Kidney damage<br>with mild ↓ GFR      | 60-89                                |
| 3     | Moderate ↓ GFR                        | 30-59                                |
| 4     | Severe ↓ GFR                          | 15-29                                |
| 5     | Kidney failure                        | <15 (or dialysis)                    |

**Legende:** die Angaben entstammen der National Kidney Foundation (2002)

**Tabelle 34:** Ejektionsfraktion (EF) und linksventrikuläre Funktion

| Ejektionsfraktion (EF)   |                        | linksventrikuläre Funktion     |
|--------------------------|------------------------|--------------------------------|
| angiographisch           | echokardiographisch    |                                |
| > 60 % <sup>1</sup>      | ≥ 50 % <sup>2</sup>    | normal                         |
| 50 – 60 %                | 40 - 50 % <sup>3</sup> | leichte Funktionsstörung       |
| 35 - < 50 % <sup>7</sup> | 25 - 40 <sup>3</sup>   | mittelschwere Funktionsstörung |
| < 35 %                   | < 25 % <sup>3</sup>    | Schwere Funktionsstörung       |

**Legende:** Diese Tabelle stammt aus den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention, Stand Feb. 2005 [96].

**Tabelle 35:** Normwerte der Impedanzkardiographie

| <b>LV-Funktionsparameter</b>  | <b>Normwerte der Impedanzkardiographie</b> |
|-------------------------------|--|
| TFC    {1/kOhm}               | ♂: 30 - 50<br>♀: 21 - 37                   |
| LVET    {ms}                  | 200 - 300                                  |
| PEP    {ms}                   | 50 - 100                                   |
| EDI    {ml/m <sup>2</sup> }   | 45 - 100                                   |
| CI    {l/min/m <sup>2</sup> } | 2,5 - 4,7                                  |
| SI    {ml/m <sup>2</sup> }    | 30 - 65                                    |
| EF    {%}                     | 50 - 65                                    |

**Legende:** Die Tabelle entstammt aus dem Datensatz der medizinischen Messtechnik GmbH Ilmenau ([www.medis-de.com](http://www.medis-de.com))

## 6.1 Literaturverzeichnis

1. Goodkin DA, B.-G.J., Koenig KG, Wolfe RA, Akiba T, Andreucci VE, Saito A, Rayner HC, Kurokawa K, Port FK, Held PJ, Young EW, *Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)*. J Am Soc Nephrol, 2003. 14: p. 3270-7.
2. Martin Kuhlmann, M.G.u.W.R., *Thiemes Innere Medizin*, ed. G.T.V. Stuttgart. 1999.
3. Hugh C. Rayner<sup>1</sup>, R.L.P., Juergen Bommer<sup>3</sup>, Bernard Canaud<sup>4</sup>, Erwin Hecking<sup>5</sup>, et al., *Mortality and hospitalization in haemodialysis patients in five European countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)*. Nephrol Dial Transplant, 2004. 19: p. 180-120.
4. De Deyn PP, V.R., D'Hooge R., *Nitric oxide in uremia: effects of several potentially toxic guanidino compounds*. Kidney Int Suppl., 2003. 84: p. 25-8.
5. Slatopolsky E., *The role of calcium, phosphorus and vitamin D metabolism in the development of secondary hyperparathyroidism*. Nephrol Dial Transplant, 1998. 13 Suppl 3: p. 3-8.
6. London GM, P.P., *Cardiac disease in chronic uremia: pathogenesis*. Adv Ren Replace Ther, 1997. 4: p. 194-211.
7. [www.usrds.org](http://www.usrds.org), [www.usrds.org/2005/pdf/06 morb and mort 05. pdf](http://www.usrds.org/2005/pdf/06_morb_and_mort_05.pdf). 2005.
8. GM, L., *Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects*. Semin Dial, 2003. 16(2): p. 85-94.
9. Meeus F, K.O., Guerin AP, Gaudry C, Marchais SJ, London GM, *Pathophysiology of cardiovascular disease in hemodialysis patients*. Kidney Int Suppl., 2000. 76: p. 140-7.
10. Hampl H, H.L., Rosenberger C, Gogoll L, Riedel E, Scherhag A, *Proven strategies to reduce cardiovascular mortality in hemodialysis patients*. Blood Purif, 2006. 24: p. 100-106.
11. London GM, G.A., Marchais SJ, *Pathophysiology of left ventricular hypertrophy in dialysis patients*. London GM, Guerin AP, Marchais SJ. Blood Purif, 1994. 12(4-5): p. 277-83.
12. Ozkahya M, O.E., Cirit M, Aydin S, Akçiçek F, Başçi A, Dorhout Mees EJ, *Regression of left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients by ultrafiltration and reduced salt intake without antihypertensive drugs*. Nephrol Dial Transplant, 1998. 13(6): p. 1489-93.
13. Kerstin Amann<sup>1</sup>, C.R., Marcin Adamczak<sup>2,3</sup> and Eberhard Ritz<sup>2</sup>, *Why is coronary heart disease of uraemic patients so frequent and so devastating?* Nephrol Dial Transplant, 2003. 18: p. 631-640.

14. Amann K, B.M., Ritz E, Mall G., *Myocyte/capillary mismatch in the heart of uremic patients*. J Am Soc Nephrol, 1998. 9(6): p. 1018-22.
15. Amann K, W.B., Nichols C et al., *Aortic changes in experimental renal failure: hyperplasia or hypertrophy of smooth muscle cells?* Hypertension, 1997. 29: p. 770-775.
16. Ibels LS, A.A., Huffer WE, Crashwell PW, Anderson JT, and W. R., *Arterial calcification and pathology in uremic patients undergoing dialysis*. Am J Med, 1979. 66: p. 790-796.
17. Raine AEG, S.A., Robert AFC, Radda GK, and L. JGG, *Impairment of cardiac function and energetics in experimental renal failure*. J Clin Invest, 1993. 92: p. 2934–2940.
18. van den Berghe G, W.P., Weekers F et al. , *Intensive insulin therapy in the critically ill patients*. N Engl J Med, 2001. 345: p. 1359–1367.
19. Malmberg, *Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group*. BMJ, 1997. 314: p. 1512–1515.
20. Herzog CA, M.J., Collins A.J., *Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis*. N Engl J Med, 1998. 339: p. 799–805.
21. Cice G, F.L., Di Benedetto A et al, *Dilated cardiomyopathy in dialysis patients—beneficial effects of carvedilol: a double-blind, placebo-controlled trial*. J Am Coll Cardiol, 2001. 37: p. 407–411.
22. Eschbach JW, V.A., Stivelman JC *Is it time for a paradigm shift? Is erythropoietin deficiency still the main cause of renal anaemia?* Nephrol Dial Transplant, 2002. 17: p. 2-7.
23. Scholz H, S.H., Eckardt KU, Bauer C, *Role of erythropoietin in adaptation to hypoxia*. Experientia, 1990. 46: p. 1197-201.
24. Sato A, F.J., Saruta T., *Involvement of aldosterone in left ventricular hypertrophy of patients with end-stage renal failure treated with hemodialysis*. Am J Hypertens, 1999. 12: p. 867-73.
25. Slatopolsky E, D.J., *Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism*. Nephrol Dial Transplant, 1996. 11 Suppl 3: p. 130-5.
26. Herold, *Renale Osteopathie*. Innere Medizin, 2005. Kap.6.
27. Röntgengesellschaft, D., *MRT und CT in der Herzdiagnostik*. AWMF online - Leitlinien Radiologie, 2001.
28. Sodolski T, K.A., *Impedance cardiography: A valuable method of evaluating haemodynamic parameters*. Cardiol J, 2007. 14: p. 115-26.
29. Kim RJ, S.D., Judd RM *How we perform delayed enhancement imaging*. J Cardiovasc Magn Reson, 2003. 5: p. 505-14.
30. Sandstede J, L.C., Beer M, Hofmann S, Pabst T, Kenn W, Neubauer S, Hahn D, *Age- and gender-specific differences in left and right ventricular cardiac function and mass determined by cine magnetic resonance imaging*. Eur Radiol, 2000. 10: p. 438-42.
31. Lorenz CH, W.E., Morgan VL, Klein SS, Graham TP Jr, *Normal human right and left ventricular mass, systolic function, and gender differences*

- by cine magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson*, 1999. 1: p. 7-21.
32. Kramer U, W.S., Fenchel M, Kraft A, Tomaschko K, Stauder N, Risler T, Claussen CD, Miller S, *TrueFISP MR imaging to determine the influence of hemodialysis on the myocardial functional parameters in patients with terminal renal insufficiency*. *Rofo*, 2004. 176: p. 350-6.
  33. Lipschitz DA, C.J., Finch CA, *A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores*. *N Engl J Med*, 1974. 290: p. 1213-1218.
  34. Hörl, J.K.a.W.H., *Iron overload and cardiovascular complications in dialysis patients*. *Nephrol Dial Transplant*, 2002. 17 [Suppl 2]: p. 25-29.
  35. Kim CD, K.S., Kim YL, Cho DK, Lee JT., *Bone marrow immunoscintigraphy (BMIS): a new and important tool for the assessment of marrow fibrosis in renal osteodystrophy?* *Adv Perit Dial.*, 1998. 14: p. 183-7.
  36. Jacob O. Awobusuyi, F.A.M., Akeem Adedolapo, *Blood loss during vascular access cannulation: Quantification using the weighed gauze and drape method*. *Hemodialysis International*, 2008. 12: p. 90-93.
  37. Wick M, P.W., Lehmann P, *Erythropoetin*. *Klinik und Labor - Eisenstoffwechsel und Anämien*, 2002. 7.Auflage: p. 19-21.
  38. Palazzuoli A, S.D., Iovine F, Calabrò A, Campagna MS, *Effects of beta-erythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome*. *Am Heart J*, 2007. 154 (4): p. 645.e 9-15.
  39. Reddy MK, V.J., Hedge GV, Joshi SS, Labhasetwar V., *Erythropoietin induces excessive neointima formation: a study in a rat carotid artery model of vascular injury*. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2007. 12 (3): p. 237-47.
  40. Majdan M, K.A., Koziol M, Spasiewicz D, Swatowski A, Solski J., *Comparison of plasma erythropoietin concentrations and iron status in hemodialyzed patients not requiring and requiring rHuEPO therapy*. *Nepron*, 1996. 73 (3): p. 425-9.
  41. Hampl H, H.L., Rosenberger C, Gogoll L, Riedel E, Scherhag *Optimized heart failure therapy and complete anemia correction on left-ventricular hypertrophy in nondiabetic and diabetic patients undergoing hemodialysis*. *Kidney Blood Press Res*, 2005. 28: p. 353-62.
  42. van der Meer P, L.D., Januzzi JL, de la Porte PW, Lipsic E, van Wijngaarden J, Voors AA, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ, *Adequacy of endogenous erythropoietin levels and mortality in anaemic heart failure patients*. *Eur Heart J*, 2008. 29: p. 1510-5.
  43. Heyman SN, K.M., Rosen S, Rosenberger C, *Renal Parenchymal Hypoxia, Hypoxia Response and the Progression of Chronic Kidney Disease*. *Am J Nephrol*, 2008. 28: p. 998-1006.
  44. Heather M. Rogers, X.Y., Jie Wen, Reginald Smith, Eitan Fibach, and Constance Tom Noguchi, *Hypoxia Alters Progression of the Erythroid Program*. *Exp Hematol*, 2008. 36: p. 17-27.
  45. Dimković N, *Erythropoietin-beta in the treatment of anemia in patients with chronic renal insufficiency*. *Med Pregl*, 2001. 54: p. 235-40.

46. Paramonov AD, M.S., Fomin VV, Kopeleva MV, Stankevich LI, Martynov AI, Mukhin NA., *Hyperhomocysteinemia and acute phase proteins in various forms of ischemic heart disease*. Ter Arkh, 2004. 76 (6): p. 67-70.
47. Takayasu Ohtake, S.K., \* Hidekazu Moriya,\* Kousuke Negishi,\* and K.M. Kouji Okamoto, \* and Shigeru Saito†, *High Prevalence of Occult Coronary Artery Stenosis in Patients with Chronic Kidney Disease at the Initiation of Renal Replacement Therapy: An Angiographic Examination*. J Am Soc Nephrol, 2005. 16: p. 1141-1148.
48. Alaattin Yildiz, E.M., Huseyin Oflaz, Halil Yazici, Hamdi Pusuroglu, and F.E.a.S.T. Vakur Akkaya, *Atherosclerosis and vascular calcification are independent predictors of left ventricular hypertrophy in chronic haemodialysis patients*. Nephrol Dial Transplant (2005) 20: 760–767, 2005. 20.
49. Tseke P, G.E., Stamatelopoulos K, Samouilidou E, Protogerou A, Papamichael C, Laggouranis A., *Atherosclerotic risk factors and carotid stiffness in elderly asymptomatic HD patients*. Int Urol Nephrol, 2006. 38: p. 801-9.
50. Bossola M, G.S., Panocchia N, Vulpio C, Luciani G, Tazza L, *Body mass index and cardiovascular risk factors and biomarkers in hemodialysis patients*. J Nephrol, 2008. 21: p. 197-204.
51. Binswanger U, *Renal osteopathy*. Schweiz Med Wochenschr, 1975. 105: p. 1683-90.
52. Achinger SG, A.J., *Left ventricular hypertrophy: is hyperphosphatemia among dialysis patients a risk factor?* J Am Soc Nephrol, 2006. 17: p. 255-61.
53. Kim HW, P.C., Shin YS, Kim YS, Shin SJ, Kim YS, Choi EJ, Chang YS, Bang BK, *Calcitriol regresses cardiac hypertrophy and QT dispersion in secondary hyperparathyroidism on hemodialysis*. Nephron Clin Pract, 2006. 102: p. 21-9.
54. Lemmilä S, S.H., Virtanen V, Ala-Houhala I, Pasternack A., *Effect of intravenous calcitriol on cardiac systolic and diastolic function in patients on hemodialysis*. Am J Nephrol, 1998. 18(5): p. 404-10.
55. Strózecki P, A.A., Nartowicz E, Odrowaz-Sypniewska G, Włodarczyk Z, Manitius J, *Parathormon, calcium, phosphorus, and left ventricular structure and function in normotensive hemodialysis patients*. Ren Fail, 2001. 23 (1): p. 115-26.
56. Hara S, U.Y., Arizono K, Ikeguchi H, Katori H, Yamada A, Ogura Y, Murata H, Mimura N., *Relation between parathyroid hormone and cardiac function in long-term hemodialysis patients*. Miner Electrolyte Metab, 1995. 21(1-3): p. 72-6.
57. Zoccali C, M.F., Tripepi G, *Novel cardiovascular risk factors in end-stage renal disease*. J Am Soc Nephrol, 2004. 15: p. 77-80.
58. Eleftheriadis T, K.C., Yiannaki E, Kazila P, Antoniadi G, Liakopoulos V, Markala D, *Chronic inflammation and T cell zeta-chain downregulation in hemodialysis patients*. Am J Nephrol, 2008. 28: p. 152-7.

59. Cheng, J.W., N.G. Rivera, *Infection and atherosclerosis: Focus on cytomegalovirus and Chlamydia pneumoniae*. Ann Pharmacother, 1998. 32: p. 1310-1316.
60. Russell Ross, P.D., *Atherosclerosis — An Inflammatory Disease*. N Engl J Med, 1999. 340: p. 115-126.
61. Jeznach-Steinhagen A, S.R., Szczygieł B, *Malnutrition, inflammation, atherosclerosis in hemodialysis patients*. Rocznik Państw Zakł Hig, 2007. 58: p. 83-8.
62. Margolis KL, M.J., Greenland P, Rodabough RJ, Bray PF, Safford M, Grimm RH Jr, Howard BV, Assaf AR, Prentice R; Women's Health Initiative Research Group., *Leukocyte count as a predictor of cardiovascular events and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study*. Arch Intern Med, 2005. 165(5): p. 487-8.
63. Palmieri V, T.R., Roman MJ, Liu JE, Best LG, Bella JN, Robbins DC, Howard BV, Devereux RB; Strong Heart Study, *Relation of left ventricular hypertrophy to inflammation and albuminuria in adults with type 2 diabetes: the strong heart study*. Diabetes Care, 2003. 26 (10): p. 2764-9.
64. Russell P. Tracy, P., *Inflammation in Cardiovascular Disease*. Circulation, 1998. 97: p. 2000-2002.
65. Zimmermann J, H.S., Pruy A, Metzger T, Wanner C., *Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients*. Kidney Int, 1999. 55(2): p. 648-58.
66. Beddhu S, C.A., Larive B, Greene T, Kaysen GA, Levey AS, Rocco M, Sarnak M, Toto R, Eknoyan G; Hemodialysis (HEMO) Study Group, *Inflammation and inverse associations of body mass index and serum creatinine with mortality in hemodialysis patients*. J Ren Nutr, 2007. 17 (6): p. 372-80.
67. Cottone S, N.E., Mulè G, Vadalà A, Lorito MC, Riccobene R, Palermo A, Arsena R, Guarneri M, Cerasola G., *Association between biomarkers of inflammation and left ventricular hypertrophy in moderate chronic kidney disease*. Clin Nephrol, 2007. 67(4): p. 209-16.
68. Koch, *Physiologie der Niere*. Klinische Nephrologie, 2000.
69. Ratge D, A.R., Wisser H., *Catecholamines, renin, aldosterone and arterial pressure in patients on chronic hemodialysis treatment*. Int J Artif Organs, 1983. 6: p. 255-60.
70. Suzuki H, K.Y., Kaneko K, Kaneko M, Kotaki S, Mimura T, Takane H., *Comparison of the effects of angiotensin receptor antagonist, angiotensin converting enzyme inhibitor, and their combination on regression of left ventricular hypertrophy of diabetes type 2 patients on recent onset hemodialysis therapy*. Ther Apher Dial, 2004. 8: p. 320-7.
71. Ertürk S, N.G., Ateş K, Duman N, Erbay B, Karatan O, Ertuğ AE, *The impact of withdrawing ACE inhibitors on erythropoietin responsiveness and left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients*. Nephrol Dial Transplant, 1999. 14: p. 1912-6.



72. Brewster UC, S.J., Perazella MA., *The renin-angiotensin-aldosterone system: cardiorenal effects and implications for renal and cardiovascular disease states*. Am J Med Sci, 2003. 326: p. 15-24.
73. London GM, P.B., Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, Cuche JL, *Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade*. Circulation, 1994. 90: p. 2786-96.
74. Kida Y., *Autonomic neuropathy in type-2 diabetes, lessons from Okamoto Diabetes Study*. Rinsho Shinkeigaku, 2006. 46: p. 871-3.
75. Ozasa N, F.Y., Morimoto T, Tadamura E, Kita T, Kimura T., *Relation among left ventricular mass, insulin resistance, and hemodynamic parameters in type 2 diabetes*. Hypertens Res, 2008. 31: p. 425-32.
76. Al-Khoury S, A.B., Shah N, Covic A, Thomas S, Goldsmith DJ., *Anaemia in diabetic patients with chronic kidney disease--prevalence and predictors*. Diabetologia, 2006. 49: p. 1183-9.
77. Anand DV, L.E., Darko D, Bassett P, Hopkins D, Lipkin D, Corder R, Lahiri A., *Determinants of progression of coronary artery calcification in type 2 diabetes role of glycemic control and inflammatory/vascular calcification markers*. J Am Coll Cardiol, 2007. 50: p. 2218-25.
78. Goldweit RS, B.J., Jovanovic LG, Drexler AJ, Hochreiter CA, Devereux RB, Peterson CM., *Relation of hemoglobin A1 and blood glucose to cardiac function in diabetes mellitus*. Am J Cardiol, 1985. 56: p. 642-6.
79. Markuszewski L, G.T., Pietruszyński R, Michałkiewicz D, Roszczyk N., *Glycosylated hemoglobin and left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus*. Pol Merkur Lekarski, 2006. 21: p. 8-11.
80. Rutter MK, P.H., Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Meigs JB, Nesto RW, Wilson PW, Vasan RS., *Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study*. Circulation, 2003. 107: p. 448-54.
81. Gandy SJ, W.S., Nicholas RS, Rajendra N, Martin P, Houston JG, *MRI comparison of quantitative left ventricular structure, function and measurement reproducibility in patient cohorts with a range of clinically distinct cardiac conditions*. Int J Cardiovasc Imaging, 2008. 24: p. 627-32.
82. Pattynama PM, L.H., van der Velde EA, van der Wall EE, de Roos A, *Left ventricular measurements with cine and spin-echo MR imaging: a study of reproducibility with variance component analysis*. Radiology, 1993. 187: p. 261-8.
83. Rominger MB, B.G., Pabst W, Ricken WW, Dinkel HP, Rau WS, *Left ventricular heart volume determination with fast MRI in breath holding technique: how different are quantitative heart catheter, quantitative MRI and visual echocardiography?* Rofo, 2000. 172: p. 23-32.
84. Foley RN, P.P., Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE., *Serial change in echocardiographic parameters and cardiac failure in end-stage renal disease*. J Am Soc Nephrol, 2000. 11: p. 912-6.

85. Seeger A, G.F., Fenchel M, Kramer U, Döring JS, Klumpp B, Scheule A, May AE, Claussen CD, Miller S, *Cardiac MRI in addition to MR angiography: a longitudinal study in vascular risk patients*. *Rofo*, 2008. 180: p. 423-9.
86. Selby NM, M.C., *The acute cardiac effects of dialysis*. *Semin Dial*, 2007. 20: p. 220-8.
87. Schärer K, S.K., Soergel M, *Cardiac function and structure in patients with chronic renal failure*. *Pediatr Nephrol*, 1999. 13: p. 951-65.
88. Zapolski T, W.A., Janicka L, Grzebalska A, Ksiazek A, *Aortic stiffness and valvular calcifications in patients with end-stage renal disease*. *Pol Arch Med Wewn*, 2008. 118: p. 111-8.
89. Turkmen F, E.A., Ozdemir A, Sevinc C, Erisken E, Yesilcimen K., *Relationship between aortic valve sclerosis and left ventricular hypertrophy in chronic haemodialysis patients*. *Int Urol Nephrol*, 2007. 18.
90. Lamb HJ, B.H., de Roos A, van der Laarse A, Vliegen HW, Leujes F, Bax JJ, van der Wall EE., *Left ventricular remodeling early after aortic valve replacement: differential effects on diastolic function in aortic valve stenosis and aortic regurgitation*. *J Am Coll Cardiol*, 2002. 40: p. 2182-8.
91. Kumbasar D, A.G., Erol C., *Intravascular volume dependency of left ventricular mass calculation by two-dimensional guided M-mode echocardiography*. *Can J Cardiol*, 2007. 23: p. 219-22.
92. Maisch B., *Kardiomyopathien*. Thieme's Innere Medizin, 1999: p. 1204-10.
93. Aoki J, I.Y., Nakajima H, Mori M, Sugimoto T, Hatori M, Tanimoto S, Amiya E, Hara K, *Clinical and pathologic characteristics of dilated cardiomyopathy in hemodialysis patients*. *Kidney Int*, 2005. 67: p. 333-40.
94. Hayashi SY, S.A., Lind B, Nowak J, do Nascimento MM, Lindholm B, Brodin LA, *A single session of haemodialysis improves left ventricular synchronicity in patients with end-stage renal disease: a pilot tissue synchronization imaging study*. *Nephrol Dial Transplant*. 2008, 2008. 13.
95. Huppelsberg W, *Die Regulation der Herztätigkeit*. *Kurzlehrbuch Physiologie*, 2005: p. 64-65.
96. Sozialmedizin, D.G.f., *Sozialmedizinische Leistungsbeurteilung bei koronarer Herzkrankheit*. AWMF online, Feb 2005.
97. Karamitsos TD, K.H., Didangelos T, Parcharidis GE, Karamitsos DT, *Impact of autonomic neuropathy on left ventricular function in normotensive type 1 diabetic patients: a tissue Doppler echocardiographic study*. *Diabetes Care*, 2008. 31: p. 325-7.
98. Wizemann V, B.S., Kramer W, *Diastolic dysfunction of the left ventricle in dialysis patients*. *Contrib Nephrol*, 1994. 106: p. 106-9.
99. Hunold P, V.F., Heemann UW, Zimmermann U, Barkhausen J., *Myocardial mass and volume measurement of hypertrophic left ventricles by MRI--study in dialysis patients examined before and after dialysis*. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2003. 5: p. 553-61.
100. A. Scherhag, J.J.K., E. Kentschke, T. Sueselbeck, and M. Borggrefe, *Comparison of Impedance Cardiography and*

- Thermodilution-Derived Measurements of Stroke Volume and Cardiac Output at Rest and During Exercise Testing.* Cardiovascular Drugs and Therapy, 2005. 19: p. 141–147.
101. Parrott CW, B.K., Quale C, Lewis DL., *Comparison of changes in ejection fraction to changes in impedance cardiography cardiac index and systolic time ratio.* Congest Heart Fail, 2004. 10: p. 11-3.
  102. Palecek T, S.L., Lachmanova J, Tesar V, Linhart A, *Effect of preload reduction by hemodialysis on conventional and novel echocardiographic parameters of left ventricular structure and function.* Echocardiography, 2008. 25: p. 162-8.
  103. Wynne JL, O.L., Akridge CM, Sheppard SW, Vogel RL, Van de Water JM, *Impedance cardiography: a potential monitor for hemodialysis.* J Surg Res, 2006. 133: p. 55-60.
  104. MesstechnikGmbH, M., *Grundlagen der Impedanz-Kardiographie.* <http://www.medis-de.com/cs/basics.htm#Impedanzkardiographie>, 2006.

## 6.2 Abkürzungen

|           |   |
|-----------|---|
| Abb.      | Abbildung                                   |
| abs       | Absolut                                     |
| ACE       | Angiotensin-Converting-Enzyme               |
| AGE       | Advanced Glycosylation Endproducts          |
| Aldo      | Aldosteron                                  |
| AP        | Alkalische Phosphatase                      |
| APD       | Ambulante Peritonealdialyse                 |
| AT II     | Angiotensin II                              |
| ATP       | Adenosintriphosphat                         |
| AV-Ebene  | Atrioventrikularebene                       |
| AV-Shunts | Arteriovenöse Shunts                        |
| BH        | Bonferroni-Holm                             |
| BMI       | Body Mass Index                             |
| Ca        | Kalzium                                     |
| CAPD      | Kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse |
| CI        | Herzindex                                   |
| CO        | Herzzeitvolumen                             |
| COPD      | Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung      |
| CRP       | C-reaktives Protein                         |
| CT        | Computertomographie                         |
| delta Z   | pulsabhängige Komponente von $Z_0$          |
| ECHO      | Echokardiographie                           |
| EDI       | Enddiastolischer Index                      |
| EDV       | Enddiastolisches Volumen                    |
| EF        | Ejektionsfraktion                           |
| EKG       | Elektrokardiogramm                          |
| EPO       | Erythropoietin                              |
| ESI       | Endsystolischer Index                       |
| ESV       | Endsystolisches Volumen                     |

|               |  |
|---------------|--|
| Gd-DTPA       | Gadolinium-DTPA  |
| GFR           | Glomeruläre Filtrationsrate  |
| HbA1c         | Glykiertes Hämoglobin  |
| HR            | Herzfrequenz   |
| IFN- $\gamma$ | Interferon- $\gamma$   |
| IKG           | Impedanzkardiographie  |
| IL-1          | Interleukin-1  |
| IMP           | Impedanzsignal   |
| Kt/V          | Parameter für die Dialyseeffektivität; K: (Clearance),<br>t: Dialysezeit in Minuten, V: 60 % der Körpermasse |
| Leukos        | Leukozyten   |
| LV            | Linker Ventrikel   |
| LV-           | Linksventrikulär   |
| LVEDP         | Linksventrikulärer Enddiastolischer Druck  |
| LVEF          | Linksventrikuläre Ejektionsfraktion  |
| LVET          | linksventrikuläre Austreibungszeit   |
| LVH           | Linksventrikuläre Hypertrophie   |
| max           | Maximal  |
| MIA-Syndrom   | Malnutrition-Infammation-Atherosklerose-Syndrom  |
| min           | Minimal  |
| MM            | Myokardmasse   |
| MRT           | Magnetresonanztomographie  |
| MW            | Mittelwert   |
| NO            | Stickstoffmonoxid  |
| norm          | Normalisiert   |
| NS            | Nicht Signifikant  |
| P             | Phosphat   |
| pAVK          | Periphere Arterielle Verschlusskrankheit   |
| PEP           | Präejektionsperiode  |
| PTH           | Parathormon  |
| RAAS          | Renin-Angiotensin-Aldosteron-System  |
| rHuEPO        | Recombinant human Erythropoietin-alpha   |

|                |                                   |
|----------------|-----------------------------------|
| S              | Signifikant                       |
| SI             | Schlagvolumenindex                |
| Stabw          | Standardabweichung                |
| SV             | Schlagvolumen                     |
| TFC            | Thoraxflüssigkeit                 |
| TIA            | Transitorisch Ischämische Attacke |
| TNF- $\alpha$  | Tumornekrosefaktor- $\alpha$      |
| u/o            | und/oder                          |
| Z <sub>0</sub> | Grundimpedanz                     |

## 6.3 Tabellenverzeichnis

|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 1: Berechnung der Impedanzwerte vor (1) und nach (2) Dialyse.....   | 30  |
| Tabelle 2: Anämiediagnostik (1) .....                                       | 32  |
| Tabelle 3: Anämiediagnostik (2) .....                                       | 33  |
| Tabelle 4: Anämiediagnostik (3) .....                                       | 33  |
| Tabelle 5: Anämiediagnostik (4) .....                                       | 33  |
| Tabelle 6: Erythropoietin .....   | 34  |
| Tabelle 7: EPO-Spitzen und Herzmasse .....                                  | 37  |
| Tabelle 8: Risikofaktoren der Atherosklerose (1).....                       | 39  |
| Tabelle 9: Risikofaktoren der Atherosklerose (2).....                       | 39  |
| Tabelle 10: Risikofaktoren der Atherosklerose (3).....                      | 39  |
| Tabelle 11: Fibrinogen, Homocystein und Triglyceride mit der Herzmasse..... | 41  |
| Tabelle 12: sekundärer Hyperparathyreoidismus (1).....                      | 41  |
| Tabelle 13: sekundärer Hyperparathyreoidismus (2).....                      | 41  |
| Tabelle 14: Korrelationen von PTH und P mit Herzmasse .....                 | 42  |
| Tabelle 15: Hinweise für ein Entzündungsgeschehen (1) .....                 | 44  |
| Tabelle 16: Hinweise für ein Entzündungsgeschehen (2) .....                 | 44  |
| Tabelle 17: Korrelationen von Fibrinogen und CRP mit der Herzmasse .....    | 46  |
| Tabelle 18: Renin-Angiotensin-Aldosteron System (1).....                    | 47  |
| Tabelle 19: Renin-Angiotensin-Aldosteron System (2).....                    | 47  |
| Tabelle 20: Reaktion des RAAS bzw. Myokards auf die Medikation .....        | 50  |
| Tabelle 21: Korrelationen ACE, Renin und Aldosteron mit Herzmasse .....     | 53  |
| Tabelle 22: Korrelation Aldosteron und Dialysejahre.....                    | 53  |
| Tabelle 23: Herzmasse der Diabetiker und Nicht-Diabetiker.....              | 55  |
| Tabelle 24: Korrelationen MM 1 und 2 mit HbA1c; p-Werte nach Welch-Test .   | 56  |
| Tabelle 25: p-Werte der Korrelation HbA1c mit EF der MRT-Volumetrie .....   | 57  |
| Tabelle 26: MRT-Volumetrie vor und nach Dialyse .....                       | 61  |
| Tabelle 27: : Differenzen 2-1 der MRT-Volumetrie .....                      | 62  |
| Tabelle 28: Korrelationen zwischen Herzmasse und MRT-Volumetrie.....        | 63  |
| Tabelle 29: „gut“-Mittelwerte und Standardabweichung .....                  | 65  |
| Tabelle 30: „gut“-Mittelwerte und Standardabweichung nach Dialyse.....      | 65  |
| Tabelle 31: Impedanzvolumetrie vor und nach Dialyse im Vergleich .....      | 66  |
| Tabelle 32: Vergleich der Impedanzvolumetrie mit der MRT-Volumetrie .....   | 67  |
| Tabelle 33: Stadien der chronischen Niereninsuffizienz.....                 | 106 |
| Tabelle 34: Ejektionsfraktion (EF) und linksventrikuläre Funktion .....     | 106 |
| Tabelle 35: Normwerte der Impedanzkardiographie.....                        | 107 |

## 6.4 Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abb. 1: Elektroden-Anordnung zur Impedanz-Kardiographie .....     | 26 |
| Abb. 2: EKG und thorakales Impedanzsignal mit Kurvenpunkten ..... | 27 |
| Abb. 3: EPO Differenz 2-1 .....                                   | 34 |
| Abb. 4: Korrelation von Herzmasse 2 mit EPO 2.....                | 35 |
| Abb. 5: EPO-Spitzen .....   | 36 |
| Abb. 6: Herzmasse und EPO-Therapie an Dialyse .....               | 38 |
| Abb. 7: Homocystein 1 und Ischämie im MRT-Befund .....            | 40 |
| Abb. 8: Phosphat und Herzmasse.....                               | 43 |
| Abb. 9: Leukozyten 2 und Herzmasse.....                           | 45 |
| Abb. 10: Korrelation von CRP und LVH .....                        | 46 |
| Abb. 11: Differenz von Renin 2-1 .....                            | 48 |
| Abb. 12: Differenz von Aldo 2-1.....                              | 48 |
| Abb. 13: ACE und Medikation .....                                 | 51 |
| Abb. 14: Herzmasse und Medikation.....                            | 52 |
| Abb. 15: Diabetes und Ischämie im MRT-Befund.....                 | 54 |
| Abb. 16: HbA1c und Ischämie im MRT-Befund .....                   | 56 |
| Abb. 17: Differenz 2-1 der Herzmasse_MRT absolut.....             | 59 |
| Abb. 18: Differenz 2-1 der Herzmasse_MRT normalisiert .....       | 59 |
| Abb. 19: EDI 2 und Herzmasse .....                                | 64 |



## 6.5 Danksagung

In erster Linie danke ich Herrn Prof. Teut Risler, durch dessen Unterstützung diese Arbeit ermöglicht wurde.

In gleichem Maße danke ich Frau Prof. Sabine Wolf, für die Hilfestellung in inhaltlichen Fragen und die Unterstützung während der Durchführung der Messungen.

Ebenfalls danken möchte ich Herrn Prof. Dietz für die Hilfe bei der statistischen Auswertung meiner Daten, Herrn Prof. Brehm für die guten Ratschläge und den Kollegen der Radiologie für die gute Zusammenarbeit während der MRT-Messung, Befundung und Auswertung.

Ein besonderer Dank gehört dem Dialyseteam, das mich tatkräftig bei den Untersuchungen unterstützt hat, sowie allen Patienten, die sich für die Teilnahme bereit erklärten und durch deren Einsatz die Studie überhaupt möglich war.

Ein großes Dankeschön gehört Dr. Eva Bächler, zusammen war die Arbeit nur halb soviel Mühe und Dr. Tobias Gaber, der mir unermüdlich in statistischen Fragen zur Seite stand und durch konstruktive Gespräche bei so mancher Radtour am Gelingen der Studie beteiligt war, sowie allen noch nicht namentlich genannten Freunden, die mich in meiner Studienzeit begleiteten und diese so unvergesslich gemacht haben.

Zuletzt und von ganzem Herzen, möchte ich mich bei meinen Eltern, meinem Bruder und meiner Großmutter für den stetigen Rückhalt und die großartige Unterstützung über die vielen Jahre hinweg bedanken.

## 6.6 Lebenslauf

### Zur Person:

Name: Ulrike Katrin Valina  
Geburtsdatum: 28.04.1981  
Geburtsort: Ludwigshafen a.R.  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: ledig

### Klinische Ausbildung:

Oktober 2008 – Dato: Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie  
Marienhospital Stuttgart  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Schäffer

### Studium:

Juni 2008: Approbation  
30. Mai 2008: Staatsexamen, 2. Ärztlicher Abschnitt  
2006 - 2007: Praktisches Jahr:  
Chirurgie, Klinikum am Steinenberg, Reutlingen  
Pädiatrie, Klinikum am Steinenberg, Reutlingen  
Innere Medizin, Inselspital Bern, Schweiz  
2001 - 2008: Studium an der Eberhard Karls Universität Tübingen  
03/05 - 10/05: Auslandsstudium in Bordeaux, Frankreich

### Schulbildung:

1991 - 2000: Leibniz Gymnasium Stuttgart, Abitur Juni 2000  
1990 - 1991: Grundschule Hattenbühl, Stuttgart-Feuerbach  
1987 - 1990: Grundschule Deidesheim, Rheinland-Pfalz