

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin IV
(Schwerpunkt: Endokrinologie und Diabetologie,
Angiologie, Nephrologie und Klinische Chemie)
Sektion Nieren- und Hochdruckkrankheiten

**Untersuchung der systemischen Hämodynamik bei
Hämodialysepatienten und deren prognostische
Relevanz**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Haag, Stefanie

2018

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. F. Artunc

2. Berichterstatter: Professor Dr. J. Latus

3. Berichterstatter: Professor Dr. R. Kramann

Tag der Disputation: 30.10.2018

Widmung

Meinen Eltern, Gabi und Harald Haag

I. Inhaltsverzeichnis	4
II. Abbildungsverzeichnis	6
III. Tabellenverzeichnis	7
IV. Abkürzungsverzeichnis	8
V. Formelzeichen und Einheiten	11
1. Einleitung	12
1.1 Chronische Nierenerkrankung und Dialyse	12
1.2 Hämodialysezugang	15
1.3 Messung des Shuntflusses	17
1.4 Messung der hämodynamischen Parameter.....	20
1.5 Zielsetzung der Studie	25
2. Material und Methoden	26
2.1 Studienpopulation.....	26
2.2 Studienablauf und -protokoll.....	27
2.3 Messungen und klinische Untersuchung.....	27
2.3.1 BCM Messung	27
2.3.2 Messungen mit dem Transonic HD03 - Monitor	30
2.4 Kardiale Biomarker und klinische Daten	36
2.5 Statistik, Methodenangaben.....	37
3. Ergebnisse	42
3.1 Patientencharakteristika.....	42
3.1.1 Demografische und klinische Daten.....	42
3.1.2 Hämodynamische Parameter	46
3.1.3 Ergebnisse der Messungen des Volumenstatus (BCM, Transonic).....	53
3.1.4 Kardiale Biomarker	55
3.2 Korrelationen.....	56
3.2.1 Prädiktoren von Δ CI.....	62

3.3 Assoziation hämodynamischer Parameter mit der Mortalität	63
3.3.1 Zwei - Gruppen - Vergleich	63
3.3.2 ROC - Analysen.....	67
3.3.3 Kaplan - Meier - Kurven.....	70
3.3.4 Cox - Regressionen.....	74
4. Diskussion	76
4.1 Volumenhaushalt bei Dialysepatienten, Auswirkung auf die Hämodynamik, Morbidität und Mortalität.....	76
4.2 Einfluss der AV - Fistel auf die Hämodynamik.....	78
4.3 Routineüberwachung bei Hämodialyse.....	80
4.4 Herzindex und Sauerstoffangebotsindex	81
4.5 Neue hämodynamische Parameter (TEF, TEDVI).....	84
4.6 Limitationen der Studie	85
5. Zusammenfassung.....	87
VI. Literaturverzeichnis	88
References	88
VII. Veröffentlichungen.....	94
VIII. Anhang	95
Anhang A Patienteninformation	96
Anhang B Einverständniserklärung	98
Anhang C BCM Messung	99
IX. Erklärung zum Eigenanteil	100
X. Danksagung.....	101
XI. Lebenslauf	102

II. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1-1 Shuntflussmessung mittels Ultraschall Dilution [32].....	19
Abb. 1-2 Transonic HD 03 Monitor: Anzeige des Shuntflusses [32]	19
Abb. 1-3 Transonic HD03 Monitor: Dilutionskurve Herzzeitvolumen [39].....	23
Abb. 2-1 Volumenmodell und Body-Composition-Modell [43].....	28
Abb. 2-2 Messdurchführung BCM Gerät [44]	29
Abb. 2-3 Transonic HD03 Monitor [46].....	30
Abb. 2-4 Berechnung weiterer Parameter aus der CO-Dilutionskurve.....	34
Abb. 3-1 Verteilung des Shuntflusses (AF)	46
Abb. 3-2 Verteilung des Herzindex (CI).....	46
Abb. 3-3 Verteilung des systemischen Herzindex (SCI)	47
Abb. 3-4 Verteilung des AF/CO-Quotienten	47
Abb. 3-5 Verlauf des Herzindex, des Shuntflusses und des systemischen Herzindex.....	48
Abb. 3-6 Verlauf des Blutdrucks und der Herzfrequenz.....	49
Abb. 3-7 Verlauf des peripheren Widerstands, des Schlagvolumens und des Sauerstoffangebotsindex.....	50
Abb. 3-8 Verlauf des totalen enddiastolischen Volumenindex und der totalen Auswurf fraktion	51
Abb. 3-9 Verteilung der Überwässerung (OH).....	54
Abb. 3-10 Verteilung des zentralen Blutvolumenindex (CBVI).....	54
Abb. 3-11 Verlauf des Herzzeitvolumens und zentralen Blutvolumenindex	55
Abb. 3-12 Korrelationen AF / CI und AF / SCI	56
Abb. 3-13 Korrelationen CBVI / OH und CBVI / SCI.....	57
Abb. 3-14 Korrelation TEDVI / CBVI	58
Abb. 3-15 Korrelationen $\Delta CI / \Delta RR$ sys. und $\Delta CI / \Delta TEDVI$	60
Abb. 3-16 Zwei - Gruppen - Vergleich SCI	64
Abb. 3-17 Zwei - Gruppen - Vergleich TEF	64
Abb. 3-18 Zwei - Gruppen - Vergleich TEDVI	65
Abb. 3-19 ROC- Kurven: Sauerstoffangebotsindex, totale Ejektionsfraktion, totaler enddiastolischer Volumenindex (Gesamtmortalität)	67
Abb. 3-20 ROC Kurven: totale Ejektionsfraktion, totaler enddiastolischer Volumenindex, Überwässerung (kardiovaskuläre Mortalität)	68
Abb. 3-21 Kaplan Meier-Analyse für Tertile des systemischen Herzindex.....	70
Abb. 3-22 Kaplan Meier Analyse für Tertile des Sauerstoffangebotsindex	71
Abb. 3-23 Kaplan Meier Analyse für Tertile der totalen Auswurf fraktion.....	71
Abb. 3-24 Kaplan Meier Analyse für Tertile des totalen enddiastolischen Volumenindex	72
Abb. 3-25 Kaplan Meier Analyse für Tertile der normierten Überwässerung	72
Abb. 3-26 Kaplan Meier Analyse für Tertile des NT-pro BNP	73
Abb. 3-27 Kaplan Meier Analyse für Tertile des Troponin I	73

III. Tabellenverzeichnis

Tab. 2-1 Studienrelevante Parameter der BCM Messung	29
Tab. 2-2 Studienrelevante Parameter der Transonic Messungen	35
Tab. 2-3 Berechnete Parameter aus den Dilutionskurven (Transonic) [48]	35
Tab. 2-4 Übersicht über die verwendeten statistischen Testverfahren	38
Tab. 2-5 Beispiel aus der Kaplan-Meier-Berechnung	41
Tab. 3-1 Patientencharakteristika	42
Tab. 3-2 Übersicht über die Dialysemodalitäten	43
Tab. 3-3 Übersicht über die unerwünschten Ereignisse	44
Tab. 3-4 Übersicht über die Laborwerte	45
Tab. 3-5 Übersicht über die Medikation	45
Tab. 3-6 Verlauf der gemessenen Parameter (Transonic)	48
Tab. 3-7 Verlauf des Blutdrucks und Puls während der Dialyse	49
Tab. 3-8 Verlauf der errechneten hämodynamischen Parameter (Transonic)	50
Tab. 3-9 Verlauf der errechneten Parameter aus den Dilutionskurven (Transonic)	51
Tab. 3-10 Übersicht über die Parameter RR, SCI, OH in Abhängigkeit des Δ CI	52
Tab. 3-11 Übersicht über den Volumenhaushalt (BCM / Transonic)	53
Tab. 3-12 Übersicht über den Volumenentzug bei der Hämodialyse	53
Tab. 3-13 Übersicht über die Ergebnisse der kardialen Biomarker	55
Tab. 3-14 Korrelationen: CI, SCI, Alter, AF, PR, DO_2I	57
Tab. 3-15 Korrelationen: kardiale Biomarker, Herzindices, Volumenhaushalt	59
Tab. 3-16 Korrelationen: Δ -Werte	61
Tab. 3-17 Multivariables lineares Regressionsmodell (Δ CI)	62
Tab. 3-18 Übersicht über den Zweigruppenvergleich	66
Tab. 3-19 Ergebnisse der ROC (Gesamtmortalität/kardiovaskuläre Mortalität)	69
Tab. 3-20 Ergebnisse der Cox-Regression (HR) für die Gesamtmortalität	74
Tab. 3-21 Ergebnisse der Cox-Regressionen (HR) für die kardiovaskuläre Mortalität	75
Tab. 3-22 Interaktion OH mit prognostisch signifikanten hämodynamischen Parametern und kardialen Biomarkern	76

IV. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
Abw.	Abweichung
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ADH	Antidiuretisches Hormon
AE	Adverse events, unerwünschte Ereignisse
AF	Access flow, Shuntfluss
AF/CO	Access flow / cardiac output, Shuntfluss / Herzzeitvolumen
AT 1	Angiotensin 1
ATM	Adipose tissue mass, Fettgewebsmasse
AUC	Area under the curve, Fläche unter der Kurve
AVA eff.	Effectiv aortic valve area, effektive systolische Aortenklappenöffnungsfläche
AV-Fistel	Arteriovenöse - Fistel, Shunt
BCM	Body Composition Monitor (Fresenius Medical Care Deutschland GmbH)
BMI	Body mass index, Körpermassenindex
BNP	Brain natriuretic peptide, Natriuretisches Peptid vom brain-Typ
BTM	Blutvolumenmonitoring
bzw.	Beziehungsweise
C	Concentration, Konzentration
ca.	circa
CBV	Central blood volume, zentrales Blutvolumen
CBVI	Central blood volume index, zentrales/r Blutvolumenindex
cHc	Chord of indicator curves, Breite der Indikatorcurve
CI	Cardiac index; Herzzeitindex
CO	Cardiac output, Herzzeitvolumen
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CV	Cardiovascular, kardiovaskulär
D	Durchschnittsfläche
DEXA	Dual energy x-ray absorptionmetry, Dual-Röntgen-Absorptiometrie
DO ₂ I	Oxygen delivery, Sauerstoffangebotsindex
E/I	Extrazelluläres/intrazelluläres Wasser
ECW	Extracellular water, extrazelluläres Wasser
EF	Ejektionsfraktion, Auswurffraktion
ERA-EDTA	European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association
EZ	Extrazellulär
eGFR	Estimated GFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	Gegebenenfalls

H	Indikatorverdünnung nach 60 Sekunden
Hb	Hämoglobin
HD	Hämodialyse
HDF	Hämodiafiltration
HF	Herzfrequenz
Hkt	Hämatokrit
HOCM	Hypertrophic obstructiv cardiomyopathy, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
HR	Hazard Ratio
Hrsg.	Herausgeber
HZV	Herzzeitvolumen
I.E.	Internationale Einheiten
ICW	Intracellular water, intrazelluläres Wasser
I.d.R	In der Regel
IZ	Intrazellulär
K	Harnstoffclearance
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
Kt/V	Dialyseeffektivität (K=Harnstoff-Clearance, t=Dialysedauer, V=Harnstoffverteilungsvolumen)
LAVI	Left atrial volume index, Volumenindex des linken Vorhofs
LLV	load of left ventricle, linksventrikuläre Füllung
LTM	Lean tissue mass, Magergewebemasse
LVOT	Left ventricular outflow tract, linksventrikulärer Ausflusstrakt
LVOT VTI	Subvalvular velocity time integral
m	Männlich
MAP	Arterieller Mitteldruck
MR	Magnetic Resonance
MTT	Mean tranist time, mittlere Passagezeit
MTTa	Time of indicator travelling; Zeit bis Indikator den Sensor erreicht
MTTt	Mean transit time before arterial site, Zeit bis Indikator arteriellen Sensor erreicht
MTTv	Mean transit time venous site, Zeit bis Indikator venösen Sensor erreicht
n	Anzahl
n.s.	Nicht signifikant
NaCl	Natriumchlorid
NT-pro-BNP	N-terminales-pro-BNP
O ₂	Sauerstoff
OH	Overhydration, Überwässerung
Pat.	Patient/-en
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PR	Peripheral resistance, peripherer Widerstand

PTFE	Polytetrafluorethylen
qi	Überlebenszeit Kaplan- Meier Berechnung
r	Korrelationskoeffizient
r ²	Bestimmtheitsmaß
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
Rec	Recirculation, Rezirkulation
ROC	Receiver operating characteristic
RR diast.	Diastolischer Blutdruck
RR syst.	Systolischer Blutdruck
s (t)	Schätzwert Kaplan-Meier Berechnung
SCI	systemischer cardiac index
Sc _o	Fläche Dilutionskurve
SG	Sollgewicht
SI	Système international d'unités (Internationales Einheitensystem)
sog.	Sogenante/-r/-s/-n
SV	Schlagvolumen
t	Zeit
Tab.	Tabelle
TAMV	Time average mean velocity, mittlere Durchschnittsgeschwindigkeit
TBK	Total body potassium
TBW	Total body water, Gesamtkörperwasser
TEDV	Total enddiastolic volume, totales enddiastolisches Volumen
TEDVI	Total enddiastolic volume index, totaler enddiastolischer Volumenindex
TEF	Total ejection fraction, totale Auswurfraction
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TVI	Time velocity integral, Integral der Geschwindigkeit
UF	Ultrafiltration
V	Harnstoffverteilungsvolumen
V _{co}	Injizierte Dilutionsmenge
V _{inj.}	Injiziertes Volumen
V _o	Volumen, des pro Zeiteinheit aufgenommenen Sauerstoffs
w	Weiblich
z. Bsp.	Zum Beispiel

V. Formelzeichen und Einheiten

V	Volumen	Dimensionssymbol
kg	Kilogramm	SI-Basiseinheit des Gewichts
g	Gramm	SI-Einheit des Gewichts, $1\text{g} = 10^{-3}\text{kg}$
mg	Milligramm	SI-Einheit des Gewichts, $1\text{mg} = 10^{-3}\text{g}$
ng	Nanogramm	SI-Einheit des Gewichts, $1\text{ng} = 10^{-9}\text{g}$
μg	Mikrogramm	SI-Einheit des Gewichts, $1\mu\text{g} = 10^{-6}\text{g}$
pg	Picogramm	SI-Einheit des Gewichts, $1\text{pg} = 10^{-15}\text{kg}$
s	Sekunde	SI-Basiseinheit der Zeit
min	Minute	SI-Einheit der Zeit, $1\text{min} = 60\text{s}$
m	Meter	SI-Basiseinheit der Länge
cm	Zentimeter	SI-Basiseinheit der Länge, $1\text{cm} = 10^{-2}\text{m}$
mm	Millimeter	SI-Einheit der Länge, $1\text{mm} = 10^{-3}\text{m}$
m^2	Quadratmeter	Einheit der Fläche
l	Liter	Einheit des Volumens
dl	Deziliter	Einheit des Volumens, $1\text{dl} = 10^{-1}\text{l}$
ml	Milliliter	Einheit des Volumens, $1\text{ml} = 10^{-3}\text{l}$
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule	Einheit des statischen Drucks
kHz	Kilohertz	Einheit der Frequenz, $1\text{kHz} = 1000/\text{s}$
Hz	Hertz	Einheit für die Frequenz
Ω	Ohm	Einheit des elektrischen Widerstands
rpm	Rounds per minute, Umdrehungen pro Minute	Einheit der Geschwindigkeit einer Zentrifuge
%	Prozent	Mathematische Berechnungsgröße, $1\% = 0,01$
°	Grad	Winkelmaß
°C	Grad Celsius	Maßeinheit der Temperatur
log	Logarithmus	Mathematische Berechnungsgröße
SD	Standardabweichung	Größe der deskriptiven Statistik
–	Bis	Formelzeichen
=	Gleich	Mathematisches Formelzeichen
-	Minus	Mathematisches Formelzeichen
\pm	Plus / minus	Mathematisches Formelzeichen
*	Mal	Mathematisches Formelzeichen
<	Kleiner als	Mathematisches Formelzeichen
>	Größer als	Mathematisches Formelzeichen
\leq	Kleiner oder gleich	Mathematisches Formelzeichen
\geq	Größer oder gleich	Mathematisches Formelzeichen
Δ	Differenz	Mathematisches Formelzeichen
$\sqrt{\quad}$	Wurzel	Mathematisches Formelzeichen
π	Pi	Mathematisches Formelzeichen

1. Einleitung

1.1 Chronische Nierenerkrankung und Dialyse

Bei der chronischen Niereninsuffizienz handelt es sich um eine irreversible Verminderung der glomerulären, tubulären und endokrinen Funktion der Nieren, die über mehr als drei Monate besteht [1]. Schreitet die Erkrankung fort, entwickelt sich ein endgültiger Nierenfunktionsverlust (terminale Niereninsuffizienz), der jährlich in Deutschland bei etwa 175 Personen pro 1 Million Einwohner auftritt [2]. Die nachlassende Nierenfunktion hat zum einen das Versagen der exkretorischen Funktion, zum anderen aber auch Störungen im Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt zur Folge. Durch die Abnahme der inkretorischen Funktion kommt es zu einer verminderten Sekretion von Erythropoetin, Renin und aktivem Vitamin D (Calcitriol). Durch die Ansammlung von harnpflichtigen Substanzen im Körper kommt es zu toxischen Schäden an Geweben und Organen [1]. Als Ursache für eine terminale Niereninsuffizienz kommen zu ca. 35% die Folgen eines Diabetes mellitus und zu ca. 20% Bluthochdruck in Frage. Weitere Ursachen sind Glomerulonephritiden, interstitielle Nephritiden und polyzystische Nierenerkrankungen [2].

Als Behandlungsmethoden der terminalen Niereninsuffizienz stehen die Hämodialyse, Peritonealdialyse und die Nierentransplantation zur Verfügung. Die deutschen Registerdaten der Quasi Niere aus dem Jahr 2006 ergaben, dass 91.718 Patienten auf ein Nierenersatzverfahren angewiesen waren. Von diesen Patienten führten 63.307 eine Hämodialysebehandlung durch und 25.210 befanden sich in einem Nachsorgeprogramm für nierentransplantierte Patienten. Entsprechend führte nur ein sehr kleiner Anteil eine Peritonealdialyse durch (3.201 Patienten) [3]. Aktuell (2017) werden in Deutschland etwa 80.000 dialysepflichtige Patienten betreut [2][4]. Die Dialyse hat zum Ziel, die harnpflichtigen Substanzen (Kreatinin, Harnstoff, Urämietoxine), sowie überschüssiges Wasser zu eliminieren. Desweiteren findet eine Korrektur von Störungen im Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt statt [1].

Die Einleitung einer Dialysetherapie ist vor allem von der Nierenfunktionsleistung (abschätzbar anhand der eGFR), sowie von dem klinischen Zustand des Patienten abhängig. Die IDEAL Studie wies keinen Nutzen für einen frühen Dialysebeginn hinsichtlich einer verbesserten Lebensqualität, Hospitalisationsrate oder Überlebenszeit nach [5]. Die Autoren dieser Studie verweisen auf eine engmaschige klinische Kontrolle des Zustandes der Patienten ab einer eGFR von $< 15\text{ml/min pro } 1.73\text{m}^2\text{ KOF}$, im Hinblick auf eine drohende Urämie und deren Folgen. Ein Dialysebeginn wird ab einer eGFR von $6\text{ml/min pro } 1,73\text{m}^2\text{ KOF}$ oder weniger empfohlen [6].

Bei der Hämodialyse handelt es sich um ein extrakorporales Blutreinigungsverfahren, bei dem über eine arteriovenöse Fistel (AV - Fistel) oder einen Vorhofkatheter kontinuierlich Blut aus dem Körperkreislauf entnommen und über einen Dialysefilter geleitet wird. Dieser besteht aus einer Vielzahl an Kapillaren, durch die das Blut strömt und um diese Kapillaren strömt die Dialysierflüssigkeit in entgegengesetzter Richtung (Gegenstromprinzip). Die Zusammensetzung der Dialysierflüssigkeit kann individuell angepasst werden (z. Bsp. durch Zufügen von Kalium, Glukose oder Bicarbonat). Durch die Dialysemembran treten die kleinmolekularen Stoffe, wie Elektrolyte, Harnstoff und Kreatinin aus dem Blut entlang des Konzentrationsgefälles in die Dialysierflüssigkeit mittels Diffusion über. Hingegen kann die Membran von großmolekularen Stoffen, wie Eiweiße oder Blutzellen nicht passiert werden. Das überschüssige Körperwasser wird durch Ultrafiltration entzogen. Hierbei wird auf Seite der Spülflüssigkeit ein Unterdruck erzeugt, so dass Flüssigkeit über die Membran aus dem Blut in die Dialysierflüssigkeit übertritt.

Die Hämodialyse ist ein Blutreinigungsverfahren, das die Diffusion und ggf. die Ultrafiltration nutzt. Die Hämofiltration hingegen nutzt die Ultrafiltration mit Konvektion, bei der aufgrund des hohen Spülvolumeneinsatzes kleinmolekulare Stoffe mitgeführt und somit ausgeschieden werden. Die Hämodiafiltration (HDF) vereinigt beide Verfahren und macht sich somit die Diffusion, Ultrafiltration und Konvektion zunutze.

Um eine adäquate Reinigung des Blutes zu erreichen, wird im Standardverfahren ein Blutfluss von mindestens 200 ml/min angestrebt. Die Behandlung findet abhängig von dem klinischen Zustand des Patienten und der Effektivität der Dialyse im Durchschnitt 3 mal wöchentlich statt. Durch Veränderung der Blut- und Dialysatflussraten sowie der Oberflächen- und Porengröße des Filters, Dialysezeit und -frequenz kann die Effektivität der Dialyse beeinflusst werden.

Die Dialyseeffektivität kann durch die Berechnung des single pool Kt/V nach Daugirdas abgeschätzt werden [7]. Dabei wird der dimensionslose Quotient aus dem Plasmaanteil, der während der Hämodialysebehandlung von Harnstoff gereinigt wird (K, Harnstoff-Clearance in ml/min), der Dialysedauer (t in Minuten) und dem Harnstoffverteilungsvolumen (V in ml) ermittelt [8]. Zurzeit wird davon ausgegangen, dass das Kt/V pro Dialyse mehr als 1,2 betragen sollte, um eine ausreichende Dialyseeffektivität zu gewährleisten [6].

Als alternatives Nierenersatzverfahren kann eine Peritonealdialyse durchgeführt werden. Hierbei macht man sich die Filtereigenschaft des Bauchfells (=Peritoneum) zunutze. Dieses kann analog zum Hämodialysefilter als Membran dienen, wobei die Dialysierflüssigkeit durch einen zuvor chirurgisch angelegten Katheter in den Bauchraum eingebracht wird. Die dritte Option der Nierenersatzverfahren ist die Nierentransplantation. Diese kann durch eine Lebendspende oder eine postmortale Spende erfolgen. Im Jahr 2016 waren bei Eurotransplant 7598 dialysepflichtige Patienten für eine Nierentransplantation gemeldet. Weitere 240 Patienten für eine kombinierte Transplantation der Niere und des Pankreas. 1391 Patienten erhielten eine postmortale Nierenspende und 85 eine postmortale Nieren- und Pankreasspende [9].

Im Jahr 2006 verstarben 12.130 Patienten, die ein Nierenersatzverfahren durchführten [3]. In den (nicht fortgeführten) Registerdaten wird eine 4-Jahres-Überlebensrate für Dialysepatienten von 65% in der BRD ausgewiesen [3]. Bei ca. 50% aller Todesfälle der Dialysepatienten ist eine kardiale oder vaskuläre Ursache zu finden [10]. Entsprechend wird deutlich, dass die kardiovaskuläre Mortalität bei Hämodialysepatienten 10 bis 20-fach höher als in der Gesamtpopulation ist [11]. Die Herzinsuffizienz mit einer reduzierten systolischen Funktion

ist eine Determinante der kardiovaskulären Mortalität [12,13] und mit einem plötzlichen Herztod und einem kardialen Pumpversagen assoziiert [14]. Studien zeigen eine jährliche Inzidenzrate für neu erworbene Herzfunktionsstörungen und eine pAVK von 7% bei Hämodialysepatienten. Desweiteren erleiden 5% eine ischämische Herzerkrankung und 1% einen Apoplex [15]. Die kardiale Funktionseinschränkung der Dialysepatienten spiegelt sich in erhöhten kardialen Biomarkern wie dem Troponin und dem NT-pro-BNP wider, die mit einer erhöhten Mortalität [16] und mit einer Zunahme von linksventrikulären Funktionsstörungen korrelieren [17].

Die erhöhte Mortalität ist auf ein komplexes Zusammenspiel von Risikofaktoren zurückzuführen. Neben klassischen Risikofaktoren, wie Nikotinkonsum, Diabetes mellitus, Hypertension, Hyperlipidämie und Bewegungsarmut, kommen bei Dialysepatienten weitere Faktoren hinzu. Zum einen spielen die Grunderkrankung und das urämische Milieu, sowie koagulatorische und inflammatorische Faktoren eine weitere Rolle [18]. Zum anderen kommt es zwischen den Dialysetagen zu einer Volumen- und Elektrolytverschiebung. Desweiteren kann sich durch die Anlage einer AV - Fistel das hämodynamische Verhalten verändern.

1.2 Hämodialysezugang

Um einen ausreichenden Blutfluss und somit eine ausreichende Dialysequalität bei der Hämodialyse zu erreichen, benötigen die Dialysepatienten entweder einen Vorhofkatheter oder eine AV-Fistel als Hämodialysezugang. Bei der AV-Fistel handelt es sich um eine chirurgisch hergestellte Verbindung zwischen einer Arterie und einer Vene. Der Shunt kann nativ oder mittels eines Kunststoff-Interponats angelegt werden.

Als Standard gilt derzeit die native AV-Fistel, die auf die Chirurgen Cimino und Brescia zurückgeht [19]. Hierbei gelangt Blut über die anastomosierte Arterie in die Shuntvene, wodurch ein höherer Blutfluss in der Shuntvene erreicht wird. Zur Anlage einer nativen AV-Fistel werden i.d.R. die Gefäße des Unter- und-

Oberarmes verwendet. Die Shuntvene und somit der erhöhte Fluss in der Vene muss sich erst entwickeln, somit ist häufig eine Punktion erst 6-8 Wochen nach der Einheilung möglich. Durch die Verwendung von körpereigenen Gefäßen kommt es zu weniger Infektionen und Shuntthrombosen als bei Kunststoff-Interponaten (Graft-Fistel). Bei guter Punktionstechnik und Pflege ist ein nativer Shunt länger als ein Interponat nutzbar, da hier kein "Materialverbrauch" entsteht [20].

Falls die körpereigenen Gefäße nicht für eine Shuntanlage geeignet sind, gibt es die Möglichkeit ein Interponat als Shuntvene einzubringen. Das derzeit verwendete Material ist PTFE (Polytetrafluorethylen). Dieses Material kann sowohl als Unter-/ Oberarm-, Bein- oder Collier - Shunt eingesetzt werden. Aufgrund des Einbringens von Fremdmaterial kann es nach der Operation zur sogenannten Perigraftreaktion bzw. Abstoßung kommen. Ebenfalls besteht aufgrund der Reaktion des Blutes auf das Fremdmaterial ein erhöhtes Gerinnungs- und Verschlussrisiko der Graft-Fistel [21]. Desweiteren wird ein erhöhtes Risiko für eine Infektion der Graft-Fistel beobachtet [22] und ggf. muss die Gefäßprothese bei einer Entzündung entfernt werden. Insgesamt ist das Komplikationsrisiko bei einer Graft-Fistel erhöht und in der Folge die Offenheitsrate gegenüber einer nativen Fistel vermindert.

Alternativ kann den Patienten ein Vorhofkatheter zur Dialyse implantiert werden. Dabei wird regelhaft eine Jugular-/Subclavia-Vene oder eine Femoralvene verwandt und kann nach Anlage sofort als Dialysezugang genutzt werden. Vergleichbar zu den Graft-Fisteln wird auch hier aufgrund des Einbringens von Fremdmaterial ein erhöhtes Risiko einer aktivierten Gerinnung mit nachfolgender Thrombose und einer Infektion beobachtet [20]. Des Weiteren hat sich gezeigt, dass Patienten mit einem Vorhofkatheter einer erhöhten Gefahr für kardiovaskuläre Ereignisse ausgesetzt sind [23]. Eine nicht vorhandene AV-Fistel bei der Erstdialyse bzw. ein ungeplanter Dialysestart ist mit einer deutlich erhöhten Mortalität assoziiert [24].

Der bei einer Shuntanlage durch die Verbindung einer Arterie mit einer Vene entstehende "Kurzschluss" stellt ein mögliches hämodynamisches Problem dar,

da es dadurch zu einer Rückkehr von größeren Blutvolumina zum Herzen kommt (Erhöhung der kardialen Vorlast). Dies kann zu einer Verschlechterung der Herzleistung bzw. aggravierend zu einer kardialen Dekompensation führen. Studien zeigen eine statistisch signifikante Korrelation zwischen hämodynamischen Veränderungen im Sinne eines "high output failure" und dem Vorhandensein einer AV-Fistel [25].

1.3 Messung des Shuntflusses

Die Leitlinien der European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTNA), sowie der National Kidney Foundation (NFK) empfehlen eine Überwachung des Gefäßzugangs einmal im Monat, um hämodynamisch bedeutsame Stenosen zu detektieren und die Patienten so vor einem Shunt dysfunktion und einer erhöhten Hospitalisierungsrate zu schützen [26].

In Studien konnte eine Korrelation des Shuntflusses mit dem Herzzeitvolumen festgestellt werden. Insbesondere gilt das Verhältnis des Shuntvolumens zum Herzzeitvolumen als ein wichtiger Hinweis für eine Herzüberbelastung. Eine Überschreitung von $\geq 20\%$ Anteil des Shuntflusses an dem Herzzeitvolumen kann zu einer Störung der kardialen Funktion führen [27].

Vor jeder Punktion der AV-Fistel sollte eine klinische Untersuchung mit Inspektion, Palpation und Auskultation erfolgen. Eine Veränderung des Strömungsgeräusches oder ein verlängertes Nachbluten der Punktionsstellen nach Entfernung der Punktionskanülen kann erste Hinweise auf eine Veränderung des Shuntflusses geben.

Eine etablierte Methode zur nicht invasiven Shuntdiagnostik stellt der vaskuläre Ultraschall dar [28]. Sie dient sowohl der Ermittlung des Shuntvolumens, als auch der Darstellung der topografischen Verhältnisse des Shunts mit ggf. Veränderungen im Stromgebiet, wie Stenosen oder Anastomosenveränderungen. Ein Nachteil der Untersuchung stellt die Untersucherabhängigkeit dar. Deswei-

teren sollte die Messung vor der Dialyse durchgeführt werden und geht dadurch mit einem erhöhten Zeitaufwand für den Patienten und Untersucher einher [29].

Zur Messung des Shuntflusses während der Dialyse kann das BTM (Blutmonitoring von der Firma Fresenius Medical Care) herangezogen werden. Durch eine Veränderung der Dialysattemperatur kann die Rezirkulation in der AV-Fistel ermittelt werden. Durch vier Messungen bei verschiedenen Blutpumpengeschwindigkeiten kann über ein Rechenmodell der Shuntfluss ermittelt werden. Diese Messmethode kann zwar direkt während der Dialyse durchgeführt werden, ist aber aufgrund der vielen Messungen zeitintensiv [30].

Die Ultrafiltrationsmethode stellt eine weitere Messmethode des Shuntflusses dar. Hierbei erfolgt die Messung über eine abrupte Veränderung der Ultrafiltration (UF) während der Dialysesitzung und der Messung des Hämatokrits (Hkt) [31].

Eine weitere etablierte Methode zur Messung des Shuntflusses ist die Messung mittels des Transonic HD03 Monitors. Grundlage hierfür ist die ultraschallgestützte Messung der Veränderung der Durchgangszeit des Blutes nach einer Injektion von physiologischem Kochsalz. Die Berechnung erfolgt nach der Kriwitski-Methode [32]. Das extrakorporale Schlauchsystem wird in die Ultraschallmesskammer gelegt und verschlossen. Es wird die Durchtrittszeit des Signals durch das extrakorporale Schlauchsystem, einmal mit dem Blutfluss und einmal gegen den Blutfluss, gemessen. Die Differenz entspricht dem gelieferten Blutfluss.

Die Geschwindigkeit des Ultraschalls durch Blut beträgt ca. 1560 - 1590 m/s und wird durch die Blutproteinkonzentration bestimmt. Bei der Injektion eines Bolus NaCl 0,9% erfolgt eine Dilution, die eine Konzentrationsminderung der Bluteiweiße und somit eine Veränderung der Geschwindigkeit zur Folge hat. Die Dilution wird über die Sensoren an den arteriellen und venösen Schläuchen des extrakorporalen Systems aufgezeichnet. Über die Dilutionsmethode lassen sich die Rezirkulation im Shunt, der Shuntfluss und das Herzzeitvolumen ermitteln.

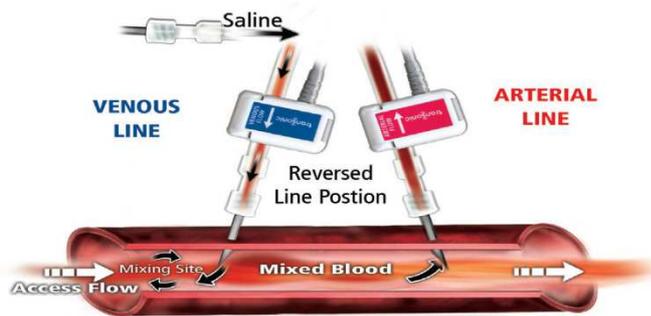


Abb. 1-1 Shuntflussmessung mittels Ultraschall-Dilution [33]

Die Messung des Shuntflusses erfolgt bei getauschten Blutlinien nach der Injektion von 10ml NaCl 0,9% in das venöse Schlauchsystem (Krivitski Methode).

Zur Messung des Shuntflusses werden die Blutlinien getauscht (das arterielle Schlauchsystem wird an die venöse Nadel konnektiert und umgekehrt). Nach Anlage der Sensoren und Injektion des Indikators (NaCl 0,9%) erfolgt die Registrierung der Dilutionskurve an dem venösen Sensor. Am arteriellen Sensor wird die Mischung des Blutes mit dem Indikator gemessen.

$$\text{Shuntfluss} = \text{Blutfluss} * ((\text{AUC venös} / \text{AUC mix}) - 1)$$

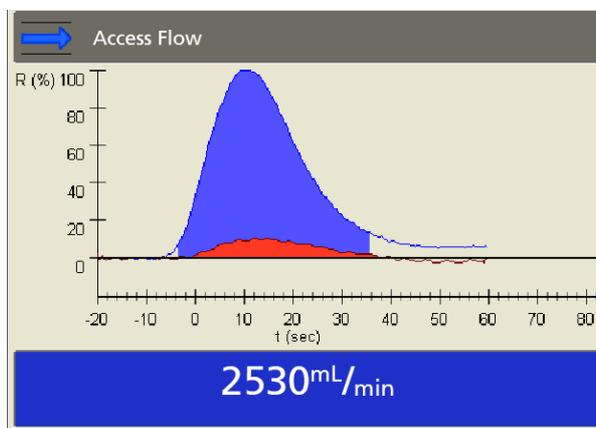


Abb. 1-2 Transonic HD 03 Monitor: Anzeige des Shuntflusses [33]

Anzeige der registrierten Dilutionskurven am arteriellen (rot) und venösen (blau) Sensor, sowie des Ergebnisses der Shuntflussberechnung durch den Transonic HD 03 Monitor.

Die Messungen werden während der Dialyse durchgeführt, so dass für den Patienten kein zusätzlicher Zeitaufwand entsteht. Die Durchführung kann durch

geschultes Pflegepersonal übernommen werden. Nachteilig ist die erschwerte Durchführung bei AV-Fisteln mit sehr geringem Abstand zwischen den Punktionsnadeln, da hierbei eine Rezirkulation entstehen kann. Bei Nebenabflüssen zwischen den beiden Punktionsnadeln kann es zu einem falsch niedrigen Shuntfluss-Ergebnis kommen. Für eine hohe Messgenauigkeit, mit einem Messfehler von weniger als 5%, wird ein Blutfluss von mindestens 200ml/min benötigt, um die Mischung des Indikators zu gewährleisten [34].

1.4 Messung der hämodynamischen Parameter

Die Hämodynamik beschreibt die Strömungsmechanik (Blutfluss in den Gefäßen) in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren, wie dem Blutdruck, Blutvolumen, Herzzeitvolumen, der Viskosität des Blutes sowie Gefäßelastizität und -geometrie. Die Hämodynamik wird durch das vegetative Nervensystem, humorale Faktoren und das Endothel reguliert. Die Endothelzellen registrieren den Blutdruck und die Scherkräfte, die auf sie einwirken. Bei erhöhten Scherkräften können vasodilatatorische Substanzen (z. Bsp. Stickstoffmonoxid) ausgeschüttet werden. Hierbei kommt es zu einer Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur und somit zu einer Erweiterung des Gefäßlumens mit reduzierter Fließgeschwindigkeit. Desweiteren kann es zu einer Ausschüttung von Wachstumsfaktoren kommen, die die mechanische Stabilität der größeren und mittleren Blutgefäße garantieren.

Das Herzzeitvolumen (HZV) dient als Maß für die Herzleistung. Die Berechnung erfolgt über folgende Formel:

$$\text{HZV} = \text{Herzfrequenz (/min)} * \text{Schlagvolumen (l)}$$

Beim Gesunden beträgt das HZV 4,5-6 l/min. Das HZV ist von der Körperoberfläche abhängig und kann zur besseren Vergleichbarkeit auf diese normiert werden. Dies entspricht dem Herzindex (cardiac index; CI) in l/min/m².

Unter Belastung kann das Herzzeitvolumen bis zum Vierfachen gesteigert werden. Dies ist nicht alleine durch die Steigerung der Herzfrequenz zu erreichen. Das Schlagvolumen kann durch einen erhöhten enddiastolischen Druck über den Frank-Starling-Mechanismus dazu führen, dass die Inotropie (Kontraktilität) des Herzens gesteigert und somit das Schlagvolumen erhöht wird. Desweiteren kann durch eine Sympathikusaktivierung eine höhere Inotropie erreicht werden.

Eine länger andauernde Volumenbelastung oder eine Druckbelastung führen zu einer Herzhypertrophie mit möglicher nachfolgender Verminderung der Koronardurchblutung. Dies kann zu einem Kontraktionskraftverlust des Ventrikels und somit zu einer Herzinsuffizienz führen [35]. Im Verlauf kann dies zu einem Abfall der systolischen Funktion mit Absinken des CI auf $< 2 \text{ l/min/m}^2$ führen. Zudem erhöht sich der periphere Gefäßwiderstand (PR) als Gegenregulationsmechanismus.

Ein „high-output failure“ bezeichnet eine Herzinsuffizienz-Symptomatik bei erhöhtem Herzindex $> 4 \text{ l/min/m}^2$. Dies kann durch eine Volumenbelastung, z. Bsp. aufgrund eines hohen Shuntvolumens entstehen. Im Verlauf kommt es zu einer chronischen Aktivierung des Sympathikus und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) [36].

Das Herzzeitvolumen kann durch verschiedene invasive und nicht-invasive Methoden erfasst werden. Als nicht-invasive Methode stehen die Echokardiografie und die Magnetresonanztomografie zur Verfügung.

Die echokardiografische Messung der Flusskurven an der Aortenklappe und/oder Pulmonalklappe, sowie die Messung der Breite der jeweiligen Ausflussbahn dient der Berechnung des Schlagvolumens (SV) und somit des Herzzeitvolumens. Das SV wird durch die Multiplikation der effektiven Aortenklappenöffnungsfläche (AVAeff) mit dem Integral der systolischen Flussgeschwindigkeit (TVI) berechnet.

$$\text{SV} = \text{AVAeff} * \text{TVI}$$

Die genaue Berechnung erfolgt über die Breite des Ausflusstraktes (LVOT; left ventricular outflow tract diameter in mm) und dem Geschwindigkeitsintegral im LVOT (LVOT VTI; subvalvular velocity time integral in cm).

$$SV = \pi * (LVOT/2)^2 * LVOT VTI$$

Diese Methode dient der groben Abschätzung des Herzzeitvolumens und ist bei einer Aortenklappenstenose oder einer gravierenden Aortenklappeninsuffizienz, sowie einer HOCM nicht valide [37].

Invasive Methoden zur Messung des Herzzeitvolumens stellen die Thermo- oder Indikator-dilutionsmethoden nach dem Steward-Hamilton-Prinzip und die Sauerstoffkonzentrationsmethode nach Fick dar. Als Goldstandard gilt die Messung der Ultraschall-Transitzeit mittels eines Gefäßsensors an der Aorta [34]. Bei Dialysepatienten mit einer AV-Fistel ergibt sich die Möglichkeit einer Messung des Herzzeitvolumens durch die Ultraschall-Verdünnungsmethode nach Krivitski [38].

Zur Messung durch die Thermodilutionsmethode wird ein Swan Ganz Katheter benötigt. Hierüber wird isotone Flüssigkeit in den rechten Vorhof injiziert und ein Temperaturfühler in der Pulmonalisarterie misst den Temperaturabfall. Über das Ausmaß des Temperaturabfalls und den Verlauf lässt sich das Herzzeitvolumen bestimmen. Hierbei handelt es sich um eine invasive Methode, die die Anlage eines Rechtsherzkatheters voraussetzt.

Die Messung der Sauerstoff-Konzentration (O_2) nach Fick erfolgt über die Bestimmung der Sauerstoffkonzentrationen im venösen Mischblut und im arteriellen Blut. Desweiteren wird die Sauerstoffaufnahme (VO ; Volumen des pro Zeiteinheit aufgenommenen O_2) mittels Spirometrie bestimmt. Über die nachfolgende Formel kann das Herzzeitvolumen berechnet werden:

$$HZV = VO \text{ (ml/min)} / O_2 \text{ (art.)} - O_2 \text{ (gemischt-venöse)}$$

Durch die erforderlichen arteriellen und venösen Blutabnahmen, sowie die Spirometrie ist dieses Verfahren recht zeitintensiv.

Die Messung des Herzzeitvolumens über die Krivitski-Methode erfolgt wie die Messung des Shuntflusses über die ultraschallgestützte Dilutionstechnik. Die Ultraschall-Sensoren werden an das extrakorporale Schlauchsystem angelegt und über den venösen Zuspritzstutzen wird körperwarme NaCl 0,9% Lösung in den venösen Kreislauf injiziert. Der Indikator fließt zum Herzen und zur Lunge und gelangt über das arterielle System wieder an dem arteriellen Sensor des Schlauchsystems an. Dieser registriert die Verdünnung und zeichnet die Dilutionskurve auf.

Die Messung mittels des Transonic HD03 Monitors ermöglicht die Messung des Shuntflusses mit nachfolgender Messung des Herzzeitvolumens. Die Beurteilung des Shuntflusses sollte in Zusammenschau mit dem Herzzeitvolumen erfolgen, da eine Veränderung der hämodynamischen Parameter zu einer Veränderung des Shuntflusses führen kann [39].

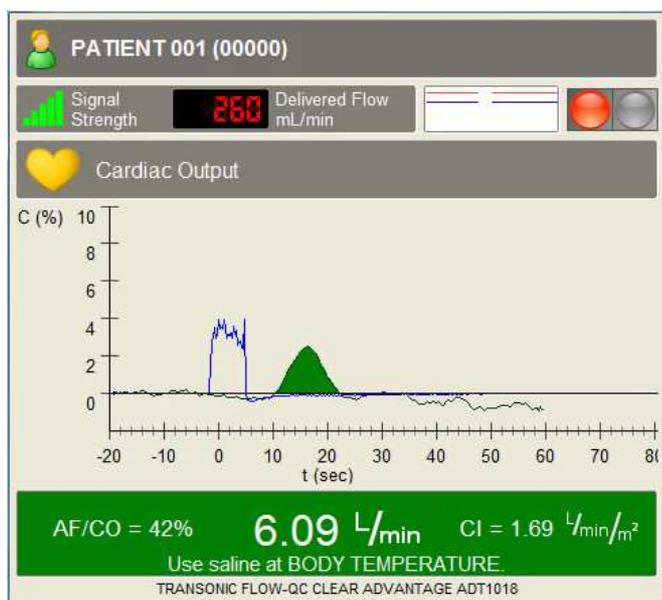


Abb. 1-3 Transonic HD03 Monitor: Dilutionskurve Herzzeitvolumen [40]

Abkürzungen: AF/CO, Shuntfluss / Herzzeitvolumen; CI, Herzindex.

Anzeige der Dilutionskurven mit den Ergebnissen der Herzzeitvolumenmessung in der Mitte und den berechneten Parametern AF/CO (links) und CI (rechts).

Die Berechnung des Herzzeitvolumens erfolgt über die Division der injizierten Dilutionsmenge (V_{co}) durch die Fläche der Dilutionskurve (S_{co}):

$$HZV = V_{co} / S_{co}$$

Daraus können im Weiteren die Parameter CI, DO_2I , CBV, CBVI, SV, PR, TEF und TEDVI abgeleitet werden (s. Kap. 2.3.2).

Die Messmethode wurde durch zwei Studien validiert. Zum einen im Rahmen einer Studie bei Schweinen, bei denen mittels ultraschallgestützter Messung an der Aorta das Herzzeitvolumen bestimmt wurde [41]. Und zum anderen bei Patienten, die sich einer herzchirurgischen Operation unterzogen, bei denen das Herzzeitvolumen über die Thermodilutionsmethode bestimmt wurde [42].

1.5 Zielsetzung der Studie

Ziel dieser multizentrischen Kohortenstudie war es, das Verhalten von hämodynamischen Parametern in Abhängigkeit vom Shuntfluss und dem Volumenstatus bei Dialysepatienten zu erfassen und deren Assoziation mit der Morbidität und Mortalität zu untersuchen.

Die Überwachung von hämodynamischen Parametern bei Dialysepatienten, beschränkt sich häufig auf die Ermittlung von Basisparametern, wie klinischer Aspekt, Blutdruck und Puls. Diese Parameter sind zwar wertvoll für die Betreuung während einer Dialysetherapie, spiegeln aber nur bedingt das komplexe Zusammenspiel der hämodynamischen Vorgänge wider und haben auch nur eine eingeschränkte prognostische Relevanz. In diesem Zusammenhang fällt regelmäßig die Aufmerksamkeit auf die bei Hämodialysepatienten vorhandene AV-Fistel, da diese zum einen selbst einen hämodynamischen Einfluss erlangt und zum anderen für invasive Messungen prädisponiert. Entsprechend wurde in einer großen Patientenkohorte der Shuntfluss und das Herzzeitvolumen während der Dialyse mittels des Transonic HD03 Monitors gemessen. Durch Rechenmodelle ließen sich weitere Parameter, wie der Herzindex, das zentrale Blutvolumen, der periphere Widerstand, die totale Ejektionsfraktion und das totale enddiastolische Volumen ermitteln. Longitudinalbeobachtungen dieser neuen Parameter waren bislang nicht verfügbar, so dass diese prospektive Studie mit dem Ziel durchgeführt wurde, prognostisch relevante Parameter für Morbidität und Mortalität bei Dialysepatienten zu ermitteln.

2. Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen prüfte und bewilligte die Durchführung der Studie unter der Projekt Nummer 614/2014BO2. Im Zeitraum vom 01.06.2014 bis zum 31.08. 2015 wurden 235 ambulante Hämodialysepatienten im Rahmen ihrer regulären Hämodialysesitzung rekrutiert. Die Patienten dialysierten in dem Dialysezentrum der Medizinischen Klinik IV des Universitätsklinikums Tübingen, sowie in den PHV (Patientenheimversorgung) Dialysen mit den Standorten Herrenberg, Leonberg und Sindelfingen. In die Studie wurden 215 Hämodialysepatienten eingeschlossen.

Die Einschlusskriterien für die Teilnahme an der klinischen Studie waren die Dialysepflichtigkeit, das Vorhandensein einer AV-Fistel, sowie die Einwilligungsfähigkeit. Ausschlusskriterien waren eine Amputation der Gliedmaßen, Dialysepatienten mit einem Vorhofkatheter und eine fehlende Einwilligungsfähigkeit. Insgesamt wurden 15 Patienten aufgrund von Stenosen an der AV-Fistel und somit hoher Rezirkulation ausgeschlossen. Weitere 5 Patienten entschieden sich gegen die Teilnahme an der klinischen Studie und wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Die Dialysepatienten wurden ungeachtet ihrer Grunderkrankung, Nebenerkrankung, Dialyseart oder Dauer der Dialyse, sowie der Shuntart in die Studie eingeschlossen. Die Nachbeobachtungszeit endete zum 30.4.2017 und betrug im Median 2,6 Jahre.

2.2 Studienablauf und -protokoll

Alle Messungen fanden ausschließlich an den regulären Dialysetagen der Patienten statt. Die Behandlung wurde entsprechend der Dialyseverordnung des behandelnden Arztes durchgeführt (Dialysedauer, Art der Dialyse). Die Einstellungen der Dialyseparameter wurden nicht verändert. Vor dem Beginn der Dialysebehandlung wurde das Gewicht, sowie der Blutdruck und Puls erfasst und die BCM- Messung (Fresenius Medical Care Deutschland GmbH) durchgeführt. Nach der Punktion der AV-Fistel wurde Blut aus der arteriellen Punktionskanüle für die Messung der Biomarker entnommen. Danach wurde die Dialyse gemäß der Dialyseverordnung gestartet. Nach spätestens 20 Minuten wurde die Messung der Rezirkulation und des Shuntflusses, sowie des Herzzeitvolumens mittels des Transonic HD03 Monitors durchgeführt. Frühestens 20 Minuten vor Ablauf der regulären Dialysedauer wurde die Messung der Rezirkulation, des Shuntflusses und des Herzzeitvolumens wiederholt.

2.3 Messungen und klinische Untersuchung

Die Messungen wurden bei allen Patienten auf dieselbe Art und Weise durchgeführt und entsprechend dokumentiert (Dokumente siehe Anhang). Alle Untersuchungen wurden von demselben Untersucher durchgeführt.

2.3.1 BCM Messung

Zur Bestimmung des Volumenstatus wurde bei der vorliegenden klinischen Studie das BCM Gerät der Firma Fresenius Medical Care Deutschland GmbH, unter Anwendung der Herstellerangaben verwendet. Diese Messmethode wurde in Studien bei mehr als 500 gesunden Probanden gegen die Goldstandards der jeweiligen Messmethoden validiert [43]. Die Berechnungen sind auf zwei Modellen begründet, dem Volumenmodell und dem Body Composition-Modell (BCM).

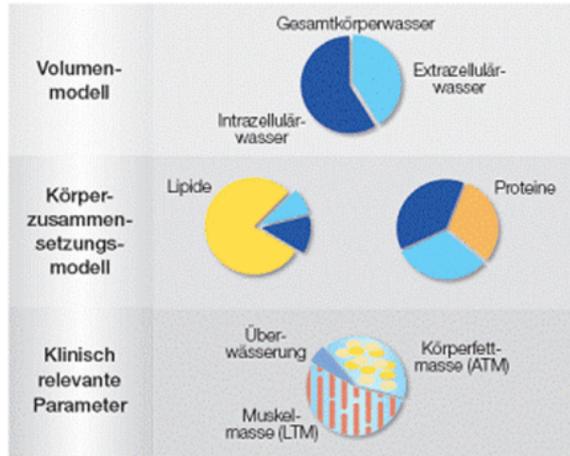


Abb. 2-1 Volumenmodell und Body-Composition-Modell [44]

Innerhalb des Volumenmodells besteht das Gesamtkörperwasser aus einem extra- und einem intrazellulären Anteil. Das Körperzusammensetzungsmodell beinhaltet das Gesamtkörperwasser, sowie den Anteil an Fetten und Proteinen. Klinisch relevante Parameter sind die Überwässerung, Körperfettmasse und Muskelmasse.

Durch das Volumenmodell lässt sich das Gesamtkörperwasser, aufgeteilt in den extrazellulären und intrazellulären Anteil, bestimmen. Die Messung erfolgt mit 50 Frequenzen von 5 bis 1000 Hz. Durch die hohe Varianz der Frequenzen kann zwischen IZ- und EZ- Wasser unterschieden werden.

Das Body - Composition - Modell berechnet die Überwässerung (OH, overhydration), die Fettgewebssmasse (ATM, adipose tissue mass) und die Magergewebssmasse (LTM, lean tissue mass). Die Gesamtkörpermasse ergibt sich aus der Summe der normal hydrierten Fettgewebssmasse und der normal hydrierten Magergewebssmasse, sowie der Überwässerung.

$$\text{Körpergewicht} = \text{LTM} + \text{ATM} + \text{OH}$$

Die transzellulären Flüssigkeiten, wie zum Beispiel ein Aszites oder ein Pleuraerguss werden bei der BCM Messung nicht erfasst.

Vor der Messung wurden das Gewicht, der Blutdruck und Puls bestimmt. Der Patient musste sich zwei Minuten vor Beginn der Messung in liegender Position befinden. Vor der Messung war sicherzustellen, dass der Patient keinen Kontakt zu metallischen Gegenständen hatte oder sich Hautareale berührten (wie z. Bsp. die Oberschenkelinnenseiten). Die Messung wurde an dem Arm ohne Shuntanlage durchgeführt. Um eine bessere Haftung der Messelektroden zu

erreichen, wurden die entsprechenden Hautareale mit Desinfektionsmittel gereinigt. Für die Messung wurden zwei Messelektroden im Abstand von 3 cm jeweils am Hand- und Fußrücken der gleichen Körperseite angebracht. Es wurden die Patientendaten, das Geschlecht und Alter, die tagesaktuelle Größe und das Gewicht in das BCM Gerät eingegeben. Nach der Konnektion des Gerätes mit den Elektroden am Patienten konnte die Messung gestartet werden. Während der Messung sollte der Patient ruhig liegen und nicht sprechen. Nach einigen Sekunden zeigte das Gerät die Beendigung der Messung an und begann mit der Berechnung der Werte. Die Ergebnisanzeige erfolgte ca. 1 Minute nach der Messung. Ebenfalls erfolgt die Anzeige der Messqualität. Lag diese unter 95% wurde die Messung, nach Adjustierung der Elektroden, erneut durchgeführt.

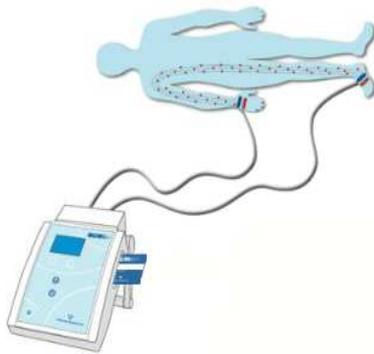


Abb. 2-2 Messdurchführung BCM Gerät [45]

Jeweils 2 Klebeelektroden werden an Hand- und Fußrücken einer Körperseite angebracht und mit dem BCM Gerät verbunden. Die Messung der Ströme und entsprechenden Widerstände erfolgt nach der Eingabe der Patientenparameter am BCM Gerät.

Die studienrelevanten Parameter des BCM Gerätes sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

Tab. 2-1 Studienrelevante Parameter der BCM Messung

Abkürzung	Einheit	Bedeutung
OH	L	Overhydration, Überwässerung
E/I		Quotient aus extrazellulärem Wasser (ECW) und intrazellulärem Wasser (ICW)

Um eine bessere Vergleichbarkeit der Studienergebnisse zu erreichen, wurde der Parameter OH auf die Körperoberfläche normiert. Die Körperoberfläche (KOF) wurde nach der Formel von Mosteller aus der aktuellen Körpergröße (in cm) und tagesaktuellen Gewicht (in kg) berechnet [46].

$$\text{KOF} = \sqrt{((\text{Größe} * \text{Gewicht}) / 3600)}$$

2.3.2 Messungen mit dem Transonic HD03 - Monitor

Zur Bestimmung der hämodynamischen Daten wurde der HD03 Monitor der Firma Transonic verwendet. Die jeweiligen Durchführungen der Messungen wurden laut Instruktion des Herstellers durchgeführt.



Abb. 2-3 Transonic HD03 Monitor [47]

Anzeige der vergangenen Messungen im Patientenmenü. Bedienung über den touch screen Monitor.

Der HD03 Monitor verfügt über einen berührungsempfindlichen Bildschirm (touch screen), über den die Steuerung der Messungen und Eingabe der Patientendaten erfolgt. Über die Patientendatenbank kann der Patient ausgewählt und das tagesaktuelle Gewicht, die Größe, der Blutdruck und Puls eingetragen werden. Vor Beginn der Messungen muss das Schlauchsystem des extrakorporalen Blutsystems ausgewählt werden, um eine exakte Berechnung zu erreichen. Die Messungen fanden alle mit dem flow-QC® System der Firma Transonic statt, um eine bessere Vergleichbarkeit zu erhalten. Das System wurde be-

reits nach der Punktion des Shunts zwischen die Punktionsnadeln und das Schlauchsystem des extrakorporalen Blutkreislaufes konnektiert.

Das flow-QC® Schlauchsystem wurde dünn mit Vaseline bedeckt, um eine bessere Schalleitung zu erreichen. Die Sensoren wurden ca. 5 cm von den Anschlüssen entfernt, jeweils an dem arteriellen System und dem venösen System angebracht. Vor Beginn der Messungen fand eine Überprüfung des gelieferten Blutflusses statt. Zur Aktivierung der Messung wird das Symbol "gelieferter Blutfluss" auf dem Bildschirm des HD03 Monitors berührt. Zur Überprüfung wurde die aktuelle Blutpumpeneinstellung des Dialysegerätes eingegeben. Die Sensoren erkannten den Blutfluss im extrakorporalen System und verglichen diesen mit dem eingestellten Blutpumpenfluss des Dialysegeräts. Die folgenden Messungen durften nur durchgeführt werden, wenn die Abweichung unter 10 % lag.

Um Störungen im Blutfluss zu vermeiden, wurde für die Zeit der Messung die Dialyse von Hämodiafiltration auf Hämodialyse umgestellt. Die Alarmgrenzen der venösen und arteriellen Drucksensoren wurden auf ein Maximum aufgeweitet, um eine Alarmierung während der Messung und somit einen Pumpenstopp zu vermeiden.

Zur Messung der Rezirkulation sollte die Blutpumpe Werte zwischen 250 ml/min und 300ml/min aufweisen. Hierbei war zu beachten, dass der arterielle Druck nicht unter -180mmHg fiel, um eine Hämolyse zu vermeiden und der venöse Druck 200mmHg nicht überschritt. Es wurde eine Minute abgewartet, um eine Stabilisierung der Druckwerte und des Blutflusses zu erreichen. Die Aktivierung der Messung erfolgte über den Bildschirm des HD03 Monitors, durch Berührung des Feldes "Rezirkulation". Im Monitor erschien ein grünes Signal als Zeichen für den Beginn der Messung.

Über den venösen Zuspritzstutzen wurden 10 ml NaCl 0,9% -ige Lösung innerhalb von 3 Sekunden injiziert. Dieser Bolus passierte den venösen Sensor und löste die Messung der Rezirkulation aus. Hierbei registrierte der arterielle Sensor ob es zu einer Verdünnung kommt und gab somit einen Hinweis auf ein

mögliches Abflusshindernis. Das Ergebnis wurde in % nach 1 Minute Berechnungszeit auf dem Monitor angezeigt.

Die Messung der Rezirkulation war Voraussetzung für die Messung des Herzzeitvolumens, da eine korrekte Berechnung nicht möglich ist, wenn es zu einer Rezirkulation im Shunt kommt.

Die Messung des Shuntflusses erfolgte nach Aktivierung des Feldes "Shuntfluss" auf dem HD 03 Monitor. Danach erschien der Hinweis, dass die Position der Blutschläuche getauscht werden müsse. Die Blutpumpe des Dialysegeräts wurde gestoppt und die Blutschläuche und der flow-QC® wurden abgeklemmt. Das arterielle System wurde an die venöse Nadel konnektiert und das venöse System an die arterielle Nadel. Hierbei war besonders auf das sterile konnektieren zu achten. Die Klemmen an den Schläuchen wurden gelöst und die Blutpumpe gestartet. Der Blutfluss sollte auch bei dieser Messung zwischen 250ml/min und 300ml/min liegen und die Druckgrenzen innerhalb der oben genannten Werte. Nach Bestätigung des Positionswechsels der Schlauchsysteme am HD03 Monitor erfolgte ein Intervall ohne Messung für maximal eine Minute, um einen stabilen Blutfluss zu erreichen. Danach erschien das grüne Signal als Hinweis, dass die Messung gestartet werden kann. Es wurden 10 ml NaCl 0,9% in das venöse Schlauchsystem innerhalb von 3 Sekunden injiziert. Die Dilution erreichte den arteriellen Sensor und löste die Messung aus. Nach erfolgter Messung begann die Berechnung des Shuntflusses. Nach einer Minute wurde das Ergebnis auf dem Monitor in ml/min angezeigt.

Für die Messung des Herzzeitvolumens wurde eine auf 37°C (Körpertemperatur) angewärmte NaCl 0,9%-ige Lösung verwendet. Die Erwärmung fand in einer Wärmekammer ("Saline Bag Warmer") der Firma Transonic statt. Über die Betätigung des Anzeigenfeldes "Messung Herzzeitvolumen" auf dem touch screen des HD 03 Monitors wurde die Messung aktiviert. Hierbei erschien der Hinweis, dass die Schlauchpositionen nach der Shuntflussmessung wieder in die regulären Positionen überführt werden müssten. Hierfür wurde die Blutpumpe gestoppt und die Schlauchsysteme abgeklemmt und erneut steril das arterielle Schlauchsystem mit dem Schlauchsystem der arteriellen Nadel und das

venöse Schlauchsystem mit dem Schlauchsystem der venösen Nadel konnektiert. Danach wurden die Klemmen des Schlauchsystems gelöst und die Blutpumpe erneut gestartet. Es erfolgte der Hinweis, dass die Blutpumpe auf 200ml/min reduziert werden müsse. Nach der Reduktion der Blutpumpe war ebenfalls darauf zu achten, dass die arteriellen und venösen Druckwerte in dem oben genannten Rahmen bleiben. Es wurde 30 ml erwärmte Kochsalzlösung aus der Wärmekammer entnommen. Nach dem das grüne Signal auf dem Monitor erschien, wurden die 30ml erwärmte Kochsalzlösung in den Zuspritzstutzen des venösen flow-QC® -Systems innerhalb von 5 Sekunden injiziert. Die Dilution wurde am venösen Sensor registriert und aktivierte die Messung. Nach einer Minute wurde das Ergebnis auf dem Monitor angezeigt. Nach den Messungen wurde die Blutpumpe wieder auf ihre angeordnete Geschwindigkeit erhöht und die Druckgrenzen verengt.

Bei mangelnder Messqualität erschien im Ergebnisfeld ein Hinweis, dass die Messung zu wiederholen sei. Die erneute Messung erfolgte nach jeder Aufforderung durch das Gerät.

Die Ergebnisse wurden nach Anzeige in dem internen Speicher des HD 03 Monitors gespeichert. Diese Daten konnten per USB- Anschluss in das Administrations-Programm auf einen externen Computer überführt werden.

Um eine Vergleichbarkeit der Werte zu erreichen, wurde das Herzzeitvolumen auf die Körperoberfläche (KOF) normiert. Die Messung des Herzzeitvolumens ermöglichte die Berechnung weiterer Parameter, wie des peripheren Widerstandes (PR), des zentralen Blutvolumens (CBV) und dessen Index. Die Berechnung des peripheren Widerstandes erfolgte durch Division des mittleren arteriellen Drucks (MAP) durch das Herzzeitvolumen (HZV).

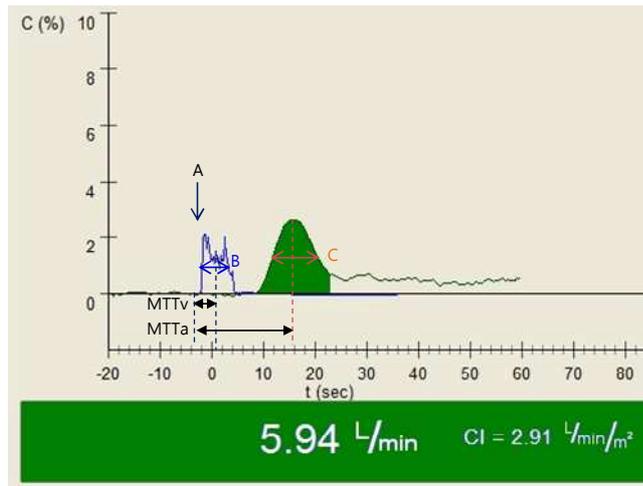


Abb. 2-4 Berechnung weiterer Parameter aus der CO-Dilutionskurve

X-Achse: verstrichene Zeit in Sekunden. Y-Achse: Konzentration des Indikators in %.
Das Ergebnis der HZV Berechnung ist in der Mitte dargestellt und des CI rechts.

$$TEDV = CO * (1.62 / HF) + 0.77 \sqrt{B^2 - C^2}$$

A: Injektion von 0,9% NaCl. B: Breite der Injektionskurve. C: Breite der Dilutionskurve.

$$CBV = CO * (MTTa - MTTv - MTTt)$$

MTTa: Zeit des Indikators vom venösen zum arteriellen Sensor. MTTv: Zeit bis Indikator den venösen Sensor erreicht. MTTt: Zeit des Indikator im arteriellen System bis arterieller Sensor erreicht [48].

Das zentrale Blutvolumen entspricht dem Blutvolumen, das sich im Herzen, der Lunge und in den großen Gefäßen befindet. Die Berechnung erfolgte über die "mean transit time" (MTT) die der Zeit zwischen der Registrierung der Dilution am ersten Sensor und zweiten Sensor entspricht (Abb. 2-4). Die MTT berechnet sich aus der Zeit des Indikators zwischen den Sensoren (MTTa) abzüglich des Volumens zwischen den Sensoren (MTTv) und der Zeit bis der Indikator den arteriellen Sensor (MTTt) erreicht. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde der zentrale Blutvolumenindex (CBVI), durch Normierung auf die KOF berechnet.

Tab. 2-2 Studienrelevante Parameter der Transonic Messungen

Abkürzung	Einheit	Berechnung	Bedeutung
KOF	m ²	$\sqrt{(\text{Größe} \cdot \text{Gewicht})/3600}$	Körperoberfläche
AF	ml/min		Access flow, Shuntfluss
CO	l/min		Cardiac output, Herzzeitvolumen
CI	l/min/m ²	CO / KOF	Cardiac index; Herzindex
SCI	l/min/m ²	(CO-AF) / KOF	Systemic cardiac index; systemischer Herzindex
CBV	l/min	CO*(MTTa-MTTv-MTTt)	Central blood volume, zentrales Blutvolumen
CBVI	l/min/m ²	CBV / KG	Central blood volume index; Blutvolumenindex
PR	mmHg*min/l	MAP / CO	Peripheral resistance, peripherer Widerstand
SV	ml	CO / HF	Stroke volume, Schlagvolumen
DO ₂ l	ml/min/m ²	SCI*Hb*1,34mlO ₂ /Hb	Oxygen delivery, Sauerstoffangebotsindex

Abkürzungen: MTTa, time of indicator travelling; Zeit des Indikator vom venösen Sensor zum arteriellen Sensor; MTTv, mean transit time venous site, Zeit bis Indikator den venösen Sensor erreicht; MTTt, mean transit time before arterial site; Zeit bis Indikator den arteriellen Sensor erreicht; KG, Körpergewicht; Hb, Hämoglobin; O₂, Sauerstoff.

Unter Verwendung der Rohdaten der Dilutionskurven konnten bei einem Teil der Patientenkohorte (n=82) die neuartigen Parameter TEDVI (Total enddiastolic volume index, totaler enddiastolischer Volumenindex) und TEF (Total ejection fraction, totale Ejektionsfraktion) berechnet werden.

Tab. 2-3 Berechnete Parameter aus den Dilutionskurven (Transonic) [49]

Abkürzung	Einheit	Berechnung	Bedeutung
TEDVI	ml/kg	$CO \cdot \left(\frac{1,62}{HF} \right) + 0,77(\sqrt{B^2 - C^2}) / KG$	Total enddiastolic volume index, totaler enddiastolischer Volumenindex
TEF	%	$100 \cdot SV / (TEDV/4)$	Total ejection fraction, totale Ejektionsfraktion

Abkürzungen: B: Breite der Indikatorkurve bei Injektion; C: Breite der Indikatorkurve (Registrierung am arteriellen Sensor); TEDV, total enddiastolic volume, totales enddiastolisches Volumen; KG: Körpergewicht.

Der totale enddiastolische Volumenindex (TEDVI) beschreibt die Menge des Blutes, das sich in den Herzhöhlen am Ende der diastolischen Herzaktion befindet. Die Berechnung des totalen enddiastolischen Volumenindex erfolgt über die Berechnung der Breite der Dilutionskurve der Herzzeitvolumenmessung (siehe Abb. 2-4; Markierung C).

Die Totale Ejektionsfraktion (TEF) wird aus dem Schlagvolumen und dem TEDV berechnet. Sie beschreibt den prozentualen Anteil des Auswurfes an Blut während der systolischen Phase.

2.4 Kardiale Biomarker und klinische Daten

Bei allen Patienten wurde am Messtag, vor Beginn der Hämodialyse, aus der AV-Fistel insgesamt ca. 20ml Blut in Li-Heparin-Plasma und EDTA-Plasma entnommen. Dieses wurde bei 3500 g für 10 Minuten zentrifugiert und der Überstand abpipettiert und bei -20 °C eingefroren.

Zur Bestimmung der kardialen Biomarker NT-pro BNP und des Troponin I wurden die Li-Heparin - Plasma Proben aufgetaut, erneut zentrifugiert und der Überstand für die weiteren Messungen abpipettiert. Im Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen wurde das NT-pro BNP durch das Immulite 2000 System der Siemens AG (Siemens Healthcare Diagnostic, Eschborn, Deutschland) mittels eines Zwei-Phasen-Chemilumineszenz immunometrischen Assays gemessen. Das Troponin I wurde mittels des Chemolumineszenzimmunoassay (CLIA, Roche, Basel, Schweiz) gemessen.

Zur retrospektiven Analyse wurden weitere Daten aus den elektronischen Patientenakten in den jeweiligen Dialysezentren extrahiert. Diese beinhalteten zum einen Laborwerte, aber auch Daten zur Dialyseverordnung, wie z. Bsp. die Dialysedauer, das verwendete Konzentrat, der Dialysefilter, der Blutfluss und die Einstellung des Natriums und Bikarbonats. Desweiteren wurden Daten zum Dialysebeginn, der nephrologischen Grunderkrankung, mögliche Nebenerkrankungen und der Shuntanlage bzw. Shuntart dokumentiert. Ebenfalls wurden

Daten über die aktuelle häusliche Medikation, sowie die Medikation an der Dialyse erhoben. Die linksventrikuläre Funktion wurde aus der letzten Echokardiografie, die maximal ein Jahr alt war, entnommen.

Unerwünschte Ereignisse an der Dialyse wurden am Messtag, sowie 3 Monate vor der Messung dokumentiert. Die Gruppe der "kardialen unerwünschten Ereignisse" umfasst Synkopen, Bradykardien, Tachykardien, Krämpfe, Angina pectoris und Dyspnoe. Außerdem wurden noch die unerwünschten Ereignisse bezüglich der AV-Fistel notiert. Diese umfassen Probleme bei der Shuntpunktion, den Shuntverschluss bzw. eine notwendige Neuanlage, Probleme nach der Entfernung der Shuntnadeln im Sinne eines Nachblutens > 30 Minuten.

2.5 Statistik, Methodenangaben

Die statistische Auswertung fand mit der Statistiksoftware JMP 12 Pro der SAS Institute Inc. (Cary, NC, USA) und der medcalc Version 17.4.4 (MedCalc software bvba, Ostend, Belgien) statt.

Es wurde zur Datenanalyse Methoden aus der deskriptiven und schließenden Statistik, im Sinne einer explorativen statistischen Analyse angewendet.

Vor Beginn der Berechnungen wurde für alle untersuchten Parameter das Skalenniveau (ordinal, nominal, stetig) festgelegt. Bei allen stetigen Parametern wurde eine Überprüfung auf Normalverteilung durchgeführt. Bei den nicht-parametrischen Ergebnissen wurden für die statistischen Berechnungen die Analyse entsprechend ausgewählt (z. Bsp. Wilcoxon Vorzeichen-Rangtest).

Je nach Skalenniveau der Parameter wurde die geeignete Methode aus deskriptiver und schließender Statistik ausgewählt.

Deskriptive Statistik

Zur Beschreibung der Patientenkohorte erfolgte die Darstellung der Ergebnisse der jeweiligen Parameter nach folgender Art und Weise:

Anzahl der Patienten mit einer Merkmalsausprägung in Absolutzahlen und Prozentzahlen bei nominalen oder ordinalen Parametern in folgender Form:

a (b%).

Bei stetigen Parametern Dokumentation des Median (\square) und der Quantile (25; 75) auf folgende Weise:

\square (25 % Quantil; 75% Quantil).

Schließende Statistik

Für die Berechnung von Korrelationen wurden die unten aufgeführten Testverfahren verwendet. Bei allen Analysen wurde das Signifikanzniveau auf $p=0,05$ festgelegt. Die Ergebnisdarstellung des Signifikanzniveaus erfolgt durch die nachfolgenden Symbole:

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

Tab. 2-4 Übersicht über die verwendeten statistischen Testverfahren

Skalenniveaus der zu korrelierenden Parameter	Verwendete statistische Testverfahren	Aufgaben in der Ergebnisdarstellung
Nominal + nominal Oder Nominal + ordinal	Chi-Quadrat-Test	Kontingenztafel, p-Wert, Signifikanzniveaus
Nominal (2 mögliche Merkmalsausprägungen) + stetig (parametrisch)	Logistische Anpassung, einfaktorische Analyse	Differenz der Mittelwerte, Korrelationskoeffizient r, p-Wert / Signifikanzniveau; Box and whisker Plot
Nominal (2 mögliche Merkmalsausprägungen) + stetig (nicht- parametrisch)	Wilcoxon- Rangsummentest	p-Wert / Signifikanzniveau
Stetig + stetig beide Parameter nicht parametrisch	Spearman's rho	Korrelationskoeffizient r, p-Wert

Die Nachbeobachtungszeit startete mit dem ersten Messtag des jeweiligen Patienten und endete am 30. April 2017. Die Patienten wurden zu diesem Zeitpunkt in zwei Gruppen (Überlebende und Verstorbene) eingeteilt. Aus der Gruppe der Verstorbenen wurden zusätzlich die Patienten erfasst, die einen kardiovaskulären Tod erlitten hatten. Dies beinhaltet einen plötzlichen Herztod, eine Herzinsuffizienz mit Herzversagen, einen Herzinfarkt, einen Apoplex und eine periphere arterielle Verschlusskrankheit. Patienten die eine Nierentransplantation erhielten wurden am Tag der Transplantation aus der Studie genommen.

Multiple lineare Regression

Die Regressionsanalyse hat zum Ziel die Beziehung zwischen einer abhängigen oder einer/mehreren unabhängigen Variablen zu modellieren und somit eine Prognose zu ermöglichen. Es wurden nur die vollständigen Datensätze zur Berechnung des Modells verwendet. Die Parameter, die eine univariate signifikante Korrelation zur Zielgröße aufwiesen wurden für die Berechnung des Modells gewählt. Hierfür wurde eine "schrittweise Anpassung" durchgeführt. Als Stopregel wurde ein p-Wert mit der Wahrscheinlichkeit 0,2 zum Hinzufügen des Parameters und eine Wahrscheinlichkeit von 0,21 zum Entfernen des Parameters bestimmt.

Die hierbei ermittelten multivariaten signifikanten Einflussparameter wurden dann in das finale Modell mit dem Charakter "gewöhnlichste kleinste Quadrate" übernommen. Die Ergebnisdarstellung gibt eine Übersicht über den Einfluss der jeweiligen Variablen auf die Zielgröße anhand des standardisierten / skalierten Schätzers, des p-Wertes und des ansteigenden r^2 . Das Bestimmtheitsmaß (r^2) gibt den Anteil der Zielgröße an, der durch das Modell erklärt werden kann.

Zur Berechnung des Modells wurden ausschließlich parametrische Daten bzw. nicht-parametrische Daten nach einer Logarithmisierung verwendet.

T-Test

Der T- Test untersucht ob sich zwei normal-verteilte Mittelwerte systematisch voneinander unterscheiden. Durch den gepaarten T-Test konnte die Verschiedenheit der Mittelwerte zweier abhängiger Stichproben (z. Bsp. den Herzindex zu Beginn und am Ende der Dialyse) analysiert werden. Bei nicht-parametrischen Daten wurde der Wilcoxon-Rangtest angewendet. Der Zweistichproben T- Test prüft, ob der Mittelwert zweier Stichproben gleich ist. Dies fand z. Bsp. bei der Überprüfung der Mittelwerte des Herzindex bei den Verstorbenen gegenüber den Überlebenden statt.

Receiver operating characteristic (ROC, Grenzwertoptimierungskurve) :

Mit Hilfe der ROC-Analyse lassen sich Grenzwerte (cut-off Werte) und die Diskrimination des Klassifikators bestimmen. Es wird für jeden Parameter die Häufigkeitsverteilung in Form von Sensitivität und Falsch-positiv-Rate ermittelt. Die Sensitivität beschreibt die richtig-positiv-Rate und wird auf der Ordinate aufgetragen. Die falsch-positiv-Rate wird auf der Abszisse aufgetragen.

Die Bestimmung der Schwelle (cut-off) kann visuell oder rechnerisch erfolgen. Er stellt das theoretische Optimum, ein Kompromiss aus Fehler und Trefferquote, dar und kann rechnerisch durch den Youden-Index ermittelt werden. Der Youden Index berechnet sich aus Sensitivität + Spezifität -1. Die AUC (area under the curve) dient als Maß für den Klassifikator. Hierbei gilt, dass Werte zwischen 0 und 1 erreicht werden können. Liegt der Wert bei 0,5 (und somit auf der Diagonalen) entspricht dies einem Zufall. Werte nahe der 1 deuten auf einen guten Klassifikator hin. Zur Vergleichbarkeit verschiedener Parameter werden comparison ROC Kurven erstellt. Hierbei wird die Differenz zwischen den AUC und deren Signifikanz berechnet.

Kaplan - Meier - Kurven

Durch die Kaplan-Meier - Analyse wird die Wahrscheinlichkeit berechnet, ob ein Individuum zu einem bestimmten Zeitpunkt überlebt hat oder nicht. Es dient als eine Methode zur Bestimmung der mittleren Überlebensdauer. Zu den Charak-

teristika einer Kaplan-Meier-Berechnung gehören die Zeitintervalle, die durch ein bestimmtes Ereignis (z. Bsp. durch den Tod) definiert werden.

Tab. 2-5 Beispiel aus der Kaplan-Meier-Berechnung

Individuum (Pat. ID)	Anzahl der Tage (t) bis zum Stichtag	Ereignis Tod (1) Unter Gefahr (0)
100	983	0
47	193	1
1	167	0

Patient 100 war zum Zeitpunkt des 30.04.2017 bereits 983 Tage in der klinischen Studie eingeschlossen und lebte zu diesem Zeitpunkt. Patient 47 war 193 Tagen nach Beginn der Studie verstorben. Patient 1 beendete die Studie nach 167 Tagen lebend (z. Bsp. Nierentransplantation).

Bei den Patienten, die die Studie aus anderen Gründen als das Ereignis verlassen haben, wurde die Zeit in der Studie und Zustand bei Austritt (Ereignis oder nicht) für die Berechnung zugrunde gelegt. Von der zensierten Überlebenszeit spricht man, wenn das Ereignis am Stichtag noch nicht eingetreten ist (0). Somit ergibt sich eine noch unbekanntere tatsächliche Überlebenszeit. Für die Berechnung des Schätzwertes ($s(t)$) wird für jeden Zeitpunkt (t) die bedingte Überlebenszeit (q_i) ausgerechnet. Die geschätzte Überlebensrate erhält man durch aufmultiplizieren aller q_i . Anhand des Einflussfaktors wurde die Patientenpopulation in 3 Subgruppen unterteilt. Zur Erstellung der Kaplan-Meier-Grafik wird die Überlebenszeit auf der x-Achse und die Überlebenswahrscheinlichkeit auf der y-Achse aufgetragen.

Hazard ratio (HR), Cox-Regression

Die Cox-Regression ist eine Analyse zur Modellierung von Überlebenszeiten. Sie dient der Schätzung des Einflusses unabhängiger Variablen auf die Dauer bis zum Eintreten eines Ereignisses (z. Bsp. den Tod). Die Hazard ratio ist der Quotient aus der hazard von zwei Gruppen und somit ein deskriptives Maß zum Vergleich von Überlebenszeiten zwischen zwei verschiedenen Gruppen von Patienten. Sie gibt an, um wie viel die Sterberate in der einen Gruppe höher ist als im Vergleich zur anderen Gruppe. Die Berechnung erfolgte sowohl mit den unadjustierten, als auch mit den adjustierten Daten (z. Bsp. nach Alter, Geschlecht, BMI).

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

3.1.1 Demografische und klinische Daten

In die klinische Studie konnten 215 Dialysepatienten eingeschlossen werden, deren Charakteristika in folgender Tabelle dargestellt sind:

Tab.3-1 Patientencharakteristika [50]

Parameter	Ergebnisse		
Medianes Alter	73	(64;80)	Jahre
Geschlechterverteilung	140 / 75 (65:35%)		männlich/weiblich
Renale Grunderkrankung			
Diabetische Nephropathie	43	(20%)	
Hypertension	15	(7%)	
Glomerulonephritis	41	(19%)	
Polyzystische Nierenerkrankung	11	(5%)	
Unbekannt	105	(49%)	
Kardiale Komorbiditäten			
Koronare Herzerkrankung	75	(35%)	
PTCA, Bypass	52	(24%)	
Herzklappenerkrankung	101	(47%)	
Herzrhythmusstörungen	82	(38%)	
Linksventrikuläre Hypertrophie	92	(43%)	
Pulmonale Hypertension	47	(22%)	
Linksventrikuläre Funktion (EF)			
Normal >55%	135	(63%)	
Leichtgradig reduziert 45-54%	23	(11%)	
Mittelgradig reduziert 30-44%	13	(6%)	
Hochgradig reduziert <30%	4	(2%)	
Unbekannt	40	(18%)	
Weitere Komorbiditäten:			
Diabetes mellitus	82	(38%)	
Lipidstoffwechselstörung	88	(41%)	
Adipositas (BMI > 30kg/m ²)	55	(26%)	
Periphere Verschlusskrankheit	49	(23%)	
Apoplex/TIA	37	(17%)	
Vaskulitis	6	(3%)	
Malignom	45	(21%)	
COPD	22	(10%)	

Abkürzungen: EF; Ejektionsfraktion; BMI, Body Mass Index; TIA, Transistorische Ischämische Attacke; COPD, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung.

Erklärungen: Absolutzahlen (Prozentzahlen); Angabe des BMI: Median (25% Quartil; 75% Quartil).

Die erhöhte Anzahl an männlichen Patienten entstand zufällig. Der hohe Anteil an unbekannter renaler Grunderkrankung ist darauf zurückzuführen, dass die Patienten mit einem Mischbild aus einer diabetischen Nephropathie und einer hypertensiven Nephropathie ohne bioptische Sicherung unter die Rubrik "unbekannt" eingruppiert wurden. Die Echokardiografie-Ergebnisse wurden aus den Befunden der Fachärzte entnommen und fanden bei einem Ausstellungsdatum von über einem Jahr zum Zeitpunkt der Messung keine Berücksichtigung und wurden somit unter der Rubrik "unbekannt" notiert. Alle Patienten mit einer malignen Grunderkrankung waren bereits therapiert und befanden sich im Nachbeobachtungszeitraum.

Tab. 3-2 Übersicht über die Dialysemodalitäten

Parameter	Ergebnisse		
Zeit seit Dialysebeginn	1414	(609;2541)	Tage
Dauer der Dialysesitzung	4	(4;4,25)	Stunden
Dialyseverfahren			
HD	71	(33%)	
HDF	144	(67%)	
Substitutionsvolumen HDF	21	(18;24)	l
Dialysezugang (Shunt)			
AV Fistel Oberarm	45	(21%)	
AV Fistel Unterarm	138	(64%)	
PTFE Oberarm	28	(13%)	
PTFE Unterarm	2	(1%)	
PTFE Collier	2	(1%)	
Dialysefilter			
High flux	211	(98%)	
Low flux	4	(2%)	
Restdiurese	0,3	(0;1,2)	l/d
Anurie (<100ml/24h)	101	(47%)	
Single pool Kt/V	1,53	(1,35;1,73)	
Blutpumpengeschwindigkeit	300	(280;330)	ml/min
Dialysat- Natrium	138	(136;139)	mmol/l
Dialysat- Kalium	2	(2;3)	mmol/l
Dialysat-Calcium	1,5	(1,25;1,5)	mmol/l

Abkürzungen: HDF, Hämodiafiltration; HD, Hämodialyse; Kt/V, Dialyseeffektivität.

Erklärung: Angabe in Absolutzahlen (Prozentzahlen); Angabe des Median (25% Quartil; 75% Quartil).

Im Median dialysierten die Patienten 3 Jahre und 11 Monate bis zum Zeitpunkt der Messung. Innerhalb des 25% und 75% Quantils betrug die Dialysezeit zwischen 1,45 Jahren und 7 Jahren. Zum Zeitpunkt der Messung hatten 85% der Patienten eine native AV-Fistel, die im Median 42 Monate alt war. Eine Häm-

diafiltration erhielten 2/3 der Patienten. Bei diesen Patienten betrug das Substitutionsvolumen im Median 21 Liter pro Dialysesitzung.

Die reguläre Dialysefrequenz pro Woche betrug 3 Sitzungen mit einer Dialysedauer von 4 Stunden im Median. Bei 4 von den 215 eingeschlossenen Patienten war die Dialysefrequenz auf 2 mal pro Woche reduziert. Die Dialyseeffektivität betrug im Median 1,53. Bei 15 (7%) Patienten war das Kt/V unter dem geforderten Wert von 1,2.

Unerwünschte Ereignisse am Tag der Messung traten bei 11% der Patienten auf (Tab. 3-3). Hierzu zählen Krämpfe, ein Blutdruckanstieg oder -abfall, Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, Veränderungen der Herzfrequenz im Sinne einer Tachykardie (HF > 100/min) oder einer Bradykardie (HF < 50/min), pektanginöse Beschwerden oder ein Sturz. Anhand der Dokumentation der Ereignisse in den Dialyseprotokollen und dem PC-Programm Nephro 7 wurden die oben genannten Ereignisse in den letzten 3 Monaten vor dem Messzeitpunkt ausgewertet. Bei 125 (58%) der Patienten kam es zu einem oder mehreren der oben genannten Ereignisse. Desweiteren wurden Komplikationen mit der AV-Fistel dokumentiert und ausgewertet. Innerhalb der drei Monate vor der Messung wurde bei 58 (27%) Patienten eine Komplikation, im Sinne einer Nachblutung des Shunts (> 30min) nach der Dialyse, bzw. ein Wiederauftreten einer Blutung, Punktionsprobleme oder der Verschluss der AV Fistel, festgestellt.

Tab. 3-3 Übersicht über die unerwünschten Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse	Ergebnisse
am Messtag	21 (11%) Ereignisse 164 (89%) Patienten ohne Ereignisse
Kardial: 3 Monate vor Messung	1 (0; 4) Ereignis
Shunt: 3 Monate vor Messung	0 (0; 1) Ereignis

Angaben in Absolutzahl (%); Median (25% Quartil; 75% Quartil).

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die Laborwerte der eingeschlossenen Patienten. Die Werte stammen aus den regulären laborchemischen Kontrollen der jeweiligen Dialysezentren und wurden aus dem Nephro 7 extrahiert.

Tab. 3-4 Übersicht über die Laborwerte

Parameter	Ergebnis		
Hämoglobin	11,3	(10,7;11,9)	g/dl
CRP	6,2	(3,3;11,2)	mg/l
Kalium	4,95	(4,54;5,33)	mmol/l
Calcium	2,16	(2,07;2,28)	mmol/l
Albumin	36	(33,8;39)	g/l
Parathormon	187	(98;304)	ng/ml
Phosphat	1,50	(1,28;1,83)	mmol/l
Cholesterin	162	(137;186)	mg/dl
25-OH-Vitamin D	30	(25;36)	ng/ml

Abkürzung: CRP, C-reaktives Protein.

Ein Hämoglobin- Wert zwischen 11 und 13 g/dl war bei 127 (59%) der Patienten gegeben. Bei 14 (7 %) Patienten lag der Hb-Wert über 13 g/dl und bei 74 (34%) lag er unter 11 g/dl. Der Referenzwert des CRP liegt bei < 5,0 mg/l. Dieser wurde von 126 Patienten (59%) überschritten. Bei 77 Patienten (36%) war das Albumin unter 35g/dl. Ein Serum-Phosphat von größer 2 mmol/l hatten 15% der Patienten.

Tab. 3-5 Übersicht über die Medikation

Parameter	Ergebnisse		
ACE-Hemmer / AT1- Blocker	135	(63%)	
Beta-Blocker	148	(69%)	
Calcium-Antagonist	88	(41%)	
Nitrat	19	(9%)	
Statin	75	(35%)	
Vitamin D Präparat	210	(98%)	
Phosphatbinder	183	(85%)	
Epoietin Wochendosis	4000	(0;9000)	I.E.

Abkürzungen: ACE-Hemmer, Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer; AT 1 Blocker, Angiotensin 1 Blocker.

Von 215 Patienten erhielten 17 (8 %) keine antihypertensive Therapie. Die Einnahme eines β -Blockers wurde 148 (69%) Patienten verordnet. Die mediane Epoietin-Wochendosis lag bei 4000 I.E. Die Auswertungen ergaben, dass 58 (27%) Patienten kein Epoietin erhielten.

3.1.2 Hämodynamische Parameter

Die nachfolgenden Abbildungen beziehen sich auf die Messungen zu Beginn der Dialyse und stellen die Verteilung der Messergebnisse dar.

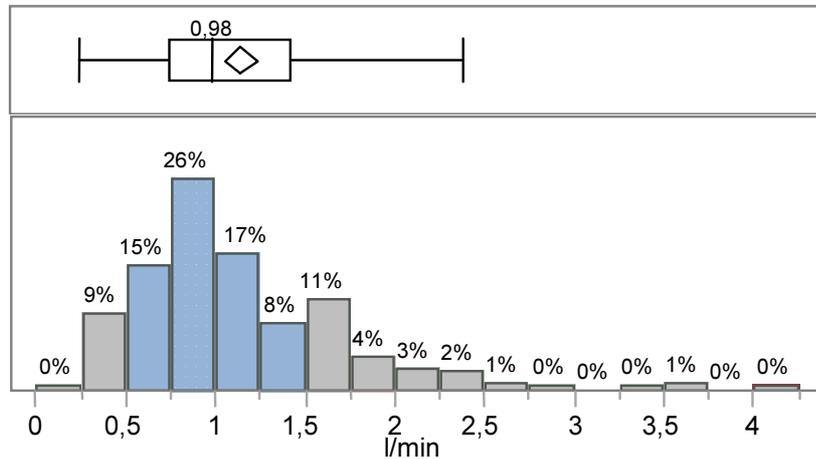


Abb. 3-1 Verteilung des Shuntflusses (AF)

Angaben: Prozentualer Anteil der Patienten (n= 215) und Median in l/min.

Der mediane Shuntfluss betrug 0,98 (0,74;1,42) l/min. Ein erhöhter Shuntfluss (>1,5 l/min) zeigte sich bei 51 (24%) Patienten. Ein erniedrigter Shuntfluss (<0,5 l/min) konnte bei 19 (9%) Patienten festgestellt werden.

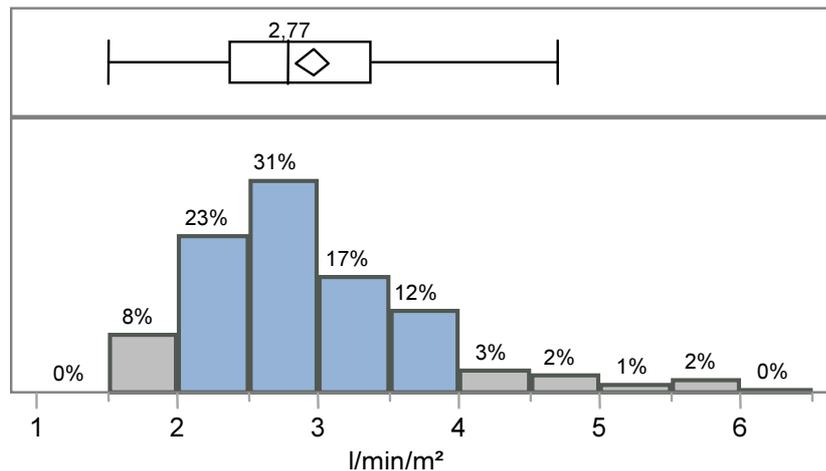


Abb. 3-2 Verteilung des Herzindex (CI)

Angaben: Prozentualer Anteil der Patienten (n=215), Median in l/min/m².

Der mediane CI betrug 2,77 (2,36;3,37) l/min/m². Ein erniedrigter CI (<2,0 l/min/m²), sowie ein erhöhter CI > 4l/min/m² konnte jeweils bei 17 (8%) Patienten zu Beginn der Dialyse festgestellt werden

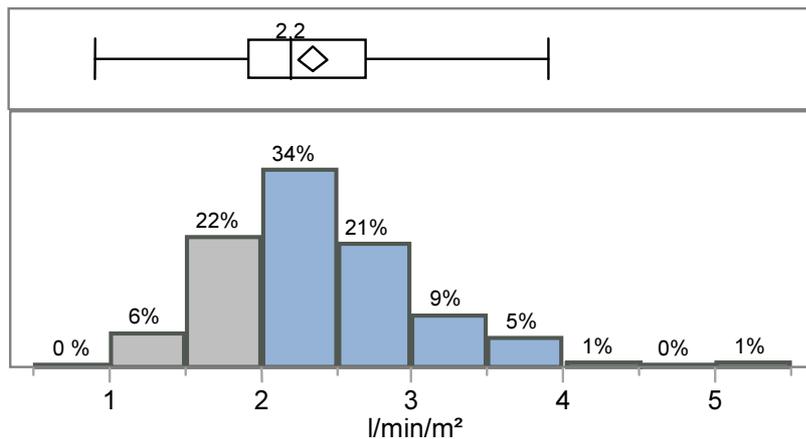


Abb. 3-3 Verteilung des systemischen Herzindex (SCI)

Angaben: Prozentualer Anteil der Patienten (n=215), Median in l/min/m².

Der mediane SCI betrug 2,2 (1,9;2,7) l/min/m². Ein SCI <2,0 l/min/m² konnte bei 61 (28%) Patienten zu Beginn der Dialyse und am Ende der Dialyse bei 99 (46%) Patienten dokumentiert werden.

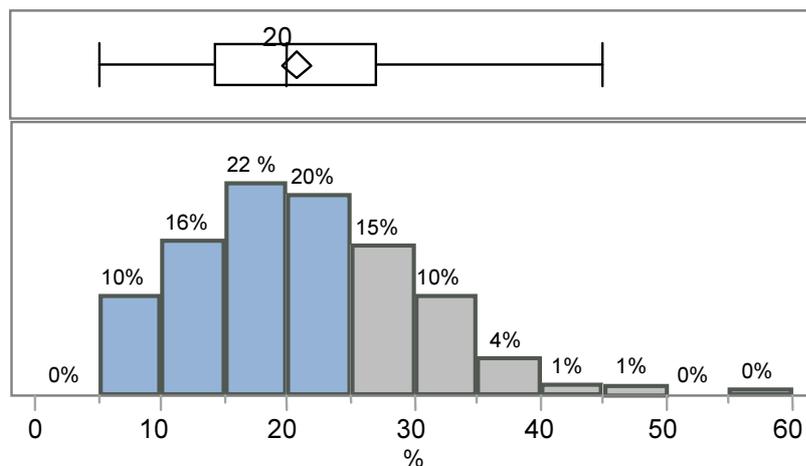


Abb. 3-4 Verteilung des AF/CO-Quotienten

Angaben: Prozentualer Anteil der Patienten (N=215), Median in %.

Abkürzungen: AF, Shuntfluss; CO, Herzzeitvolumen.

Der mediane AF/CO-Quotient betrug 20 (14;27) %. Ein AF/CO von $\geq 20\%$ wurde zu Beginn der Dialyse bei 112 (52%) Patienten gemessen. Bei 34 (16%) der Patienten betrug der AF/CO Quotient mehr als 30%. Am Ende der Dialyse stieg die Anzahl der Patienten auf 45 (21%) an.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die gemessenen (AF, CO) und berechneten Parametern (SCI, AF/CO) zu Beginn und am Ende der Dialyse.

Tab. 3-6 Verlauf der gemessenen Parameter (Transonic)

Parameter	Beginn HD	Ende HD	P -Wert
CI, l/min/m ²	2,77 (2,36;3,37)	2,57 (2,12;2,97)	<0,0001 ***
SCI, l/min/m ²	2,2 (1,9;2,7)	2,0 (1,6;2,4)	<0,0001 ***
CO, l/min	5,2 (4,52;6,4)	4,7 (4,08;5,78)	<0,0001 ***
AF, l/min	0,98 (0,74;1,42)	0,99 (0,71;1,36)	0,0003 **
AF/CO, %	20 (14;27)	21 (15;28)	0,0008 **

Abkürzungen: CI, Herzindex; SCI, systemischer Herzindex; CO, Herzzeitvolumen; AF, Shuntfluss; AF/CO, Quotient aus Herzzeitvolumen und Shuntfluss; HD, Hämodialyse. Darstellung des Median (Interquartilbereich) zu Beginn der Dialyse und am Ende, sowie des Signifikanzniveaus aus der Berechnung des gepaarten Wilcoxon-Rangtests.

In den nachfolgenden Abbildungen sind die Verläufe der hämodynamischen Parameter und des Shuntflusses grafisch dargestellt:

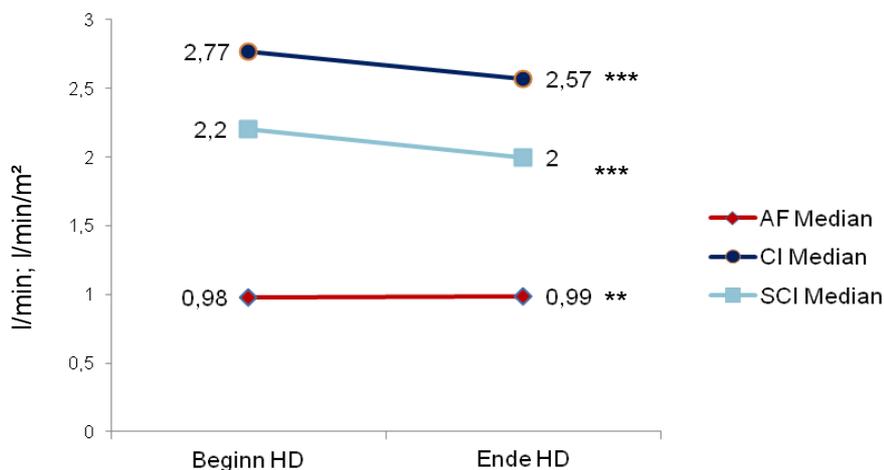


Abb. 3-5 Verlauf des Herzindex, des Shuntflusses und des systemischen Herzindex

Abkürzungen: AF, access flow (l/min); CI, Herzindex (l/min/m²); SCI, systemischer Herzindex (l/min/m²). Darstellung des Median zu Beginn der Dialyse und am Ende, sowie des Signifikanzniveaus aus der Berechnung des gepaarten Wilcoxon-Rangtests.

Am Ende der HD fiel das CO bzw. der CI von 5,2 l/min bzw. 2,77 l/min/m² auf 4,75 l/min bzw. 2,57 l/min/m² ab. Dies entspricht einen Abfall von -9,6% im Median beim CO und -9,9% im Median beim CI. Dementsprechend fiel der SCI während der Dialyse um -10,5 % im Median. Der Shuntfluss unterlag nur einer geringen Änderung während der Dialyse. Hierdurch veränderte sich das AF/CO

Verhältnis, so dass am Ende der Dialyse der Quotient im Median von 20 auf 21% Anstieg.

Im Median fiel der systolische Blutdruck im Verlauf der Dialyse um 6 mmHg (-19;4) ab, der diastolische um 3 mm Hg (-10;4). Während der Dialyse kam es zu keiner signifikanten Änderung des Pulses. Zu Beginn und am Ende der Dialyse waren 204 (95 %) Patienten normofrequent. Die nachfolgende Tabelle und Abbildung zeigt grafisch den Verlauf des systolischen und diastolischen Blutdruckes, sowie des Pulses während der Dialyse.

Tab. 3-7 Verlauf des Blutdrucks und Puls während der Dialyse

Parameter	Beginn HD	Ende HD	P-Wert
RR sys., mmHg	135 (124;146)	127 (113;142)	<0,0001 ***
RR dias., mmHg	68 (57;75)	62 (54;71)	<0,0001 ***
Puls, /min	67 (60;75)	67 (59;75)	0,9865 n.s

Abkürzungen: RR, Blutdruck; sys., systolisch; dias., diastolisch.

Darstellung des Median (Interquartilbereich) zu Beginn der Dialyse und am Ende, sowie des Signifikanzniveaus aus der Berechnung des gepaarten Wilcoxon-Rangtests.

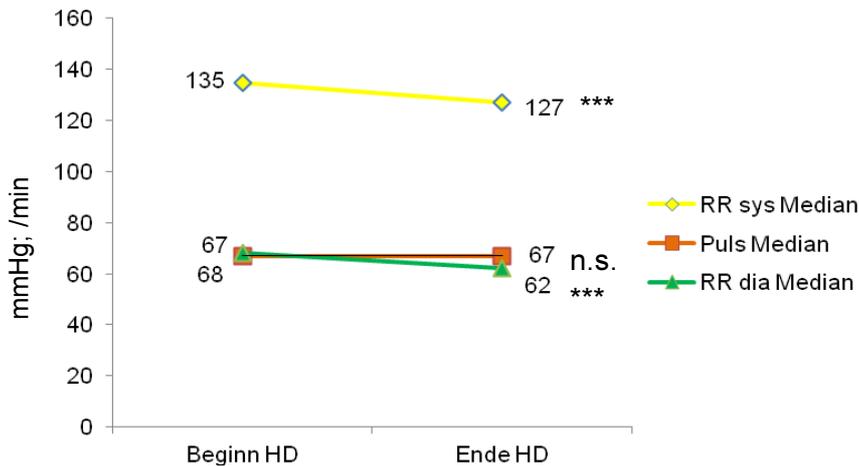


Abb. 3-6 Verlauf des Blutdrucks und der Herzfrequenz

Abkürzungen: RR sys, Blutdruck systolisch (mmHg); RR dia, Blutdruck diastolisch (mmHg); Puls (/min). Darstellung des Median zu Beginn der Dialyse und am Ende, sowie des Signifikanzniveaus aus der Berechnung des gepaarten Wilcoxon-Rangtests.

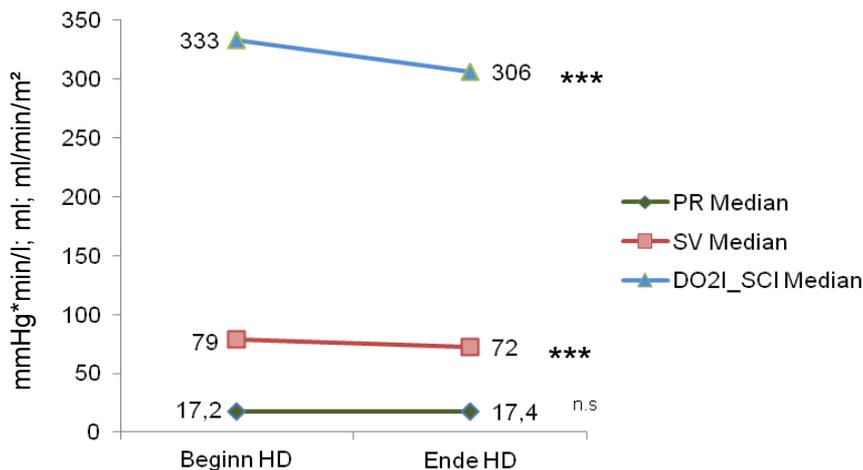
Die nachfolgenden Parameter sind berechnete Größen aus der CO-Messung:

Tab. 3-8 Verlauf der errechneten hämodynamischen Parameter (Trasonic)

Parameter	Beginn HD	Ende HD	p-Wert
PR, mmHg*min/l	17,2 (13,3;20,3)	17,4 (14,3;21,1)	0,0117 n.s
SV, ml	78,5 (66,0;95,0)	72 (57,0;90,0)	<0,0001 ***
DO ₂ I CI, ml/min/m ²	420,4 (356;505)	384,1 (329;459)	<0,0001 ***
DO ₂ I SCI, ml/min/m ²	333,3 (285;400)	305,5 (244;326)	<0,0001 ***

Abkürzungen: PR, peripherer Widerstand; SV, Schlagvolumen; DO₂I CI, Sauerstoffangebotsindex Herzindex; DO₂I SCI, Sauerstoffangebotsindex systemischer Herzindex. Darstellung des Median (Interquartilbereich) zu Beginn der Dialyse und am Ende, sowie des Signifikanzniveaus aus der Berechnung des Wilcoxon-Rangtests.

Die Messungen ergaben keinen signifikanten Unterschied im Verhalten des peripheren Widerstandes während der Dialyse. Bei 133 (62%) Patienten konnten zu Beginn, bzw. bei 122 (57%) Patienten konnten am Ende, der Dialyse ein PR innerhalb des Referenzbereiches (9,6 - 18,8 mmHg*min/l) dokumentiert werden. Ein Schlagvolumen von kleiner 60 ml konnte bei 33 (15%) Patienten zu Beginn der Dialyse festgestellt werden. Am Ende der Dialyse lag dieser Anteil bei 60 (28%) Patienten. Das SV, sowie der DO₂I nahmen im Verlauf der Dialyse signifikant ab. Der DO₂I fiel während der Dialyse im Median um 10,5 % ab.

**Abb. 3-7 Verlauf des peripheren Widerstands, des Schlagvolumens und des Sauerstoffangebotsindex**

Abkürzungen: PR, peripherer Widerstand (mmHg*min/l); SV, Schlagvolumen (ml); DO₂I SCI, Sauerstoffangebotsindex des SCI (ml/min/m²). Darstellung des Medians zu Beginn der Dialyse und am Ende, sowie des Signifikanzniveaus aus der Berechnung des gepaarten Wilcoxon-Rangtests.

Bei 82 (38%) Patienten war es möglich aus den Dilutionskurven der Herzzeitvolumenmessung weitere Parameter, wie den totalen enddiastolischen Volumenindex (TEDVI) und die totale Ejektionsfraktion (TEF) zu berechnen.

Tab. 3-9 Verlauf der errechneten Parameter aus den Dilutionskurven (Transonic)

Parameter	Beginn HD	Ende HD	P-Wert
TEDVI, ml/kg	7,8 (6,5 ; 10,1)	7,4 (5,7; 9,6)	0,0005 **
TEF, %	47,5 (38,9; 61,3)	49,3 (38,5; 60,6)	0,8125 n.s.

Abkürzungen: TEDVI, totaler enddiastolischer Volumenindex; TEF, totale Ejektionsfraktion. Darstellung des Median (Interquartilbereich) zu Beginn der Dialyse und am Ende, sowie des Signifikanzniveaus aus der Berechnung des gepaarten Wilcoxon-Rangtests. Berechnung bei 82 Patienten aus den Dilutionskurven der CO-Messung (Transonic).

Ein TEDVI innerhalb des Normbereichs von 6-10ml/kg Körpergewicht konnte zu Beginn der Dialyse bei 47 (57%) Patienten dokumentiert werden. 14 (17%) Patienten hatten einen erniedrigten TEDVI und 21 (26%) wiesen einen erhöhten TEDVI auf. Im Verlauf der Dialyse kam es zu einem signifikanten Abfall des TEDVI, wohingegen keine signifikante Änderung der TEF beobachtet werden konnte.

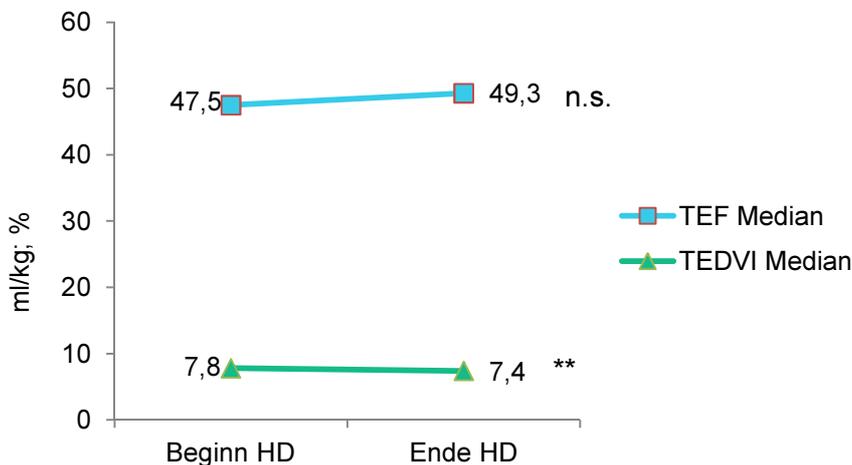


Abb. 3-8 Verlauf des totalen enddiastolischen Volumenindex und der totalen Auswurfaktion

Abkürzungen: TEF, totale Ejektionsfraktion (%); TEDVI, totaler enddiastolischer Volumenindex (ml/kg). Darstellung des Medians zu Beginn der Dialyse und am Ende, sowie des Signifikanzniveaus aus der Berechnung des gepaarten Wilcoxon-Rangtests.

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Veränderungen des RRsys in Abhängigkeit des Δ CI, mit den jeweiligen Werte des SCI und OH/KOF zu Beginn der Dialyse.

Tab. 3-10 Übersicht über die Parameter RR, SCI, OH in Abhängigkeit des Δ CI

Δ CI (%)	N	Δ RR sys. (mmHg)	SCI (l/min/m ²)	OH/KOF (l/m ²)
>+20%	19	-1 (-13;17)	1,6 (1,4;2,0)	1,03 (0,66;1,52)
>+10%	37	-4 (-13;16)	1,8 (1,5;2,2)	1,03 (0,63;1,55)
<-10%	107	-6 (-21;2)	2,4 (2,0;2,8)	1,03 (0,40;1,60)
<-20 %	60	-7,5 (-22;1,75)	2,5 (2,1;3,0)	0,99 (0,41;1,67)

Abkürzungen: Δ , delta; CI, Herzindex; n, Anzahl Patienten; Δ RR sys., Differenz des systolischen Blutdrucks, Blutdruck systolisch Ende der Dialyse - Blutdruck systolisch Beginn der Dialyse; SCI, systemischer Herzindex; OH/KOF, Überwässerung / Körperoberfläche. Angaben des Median (Interquartilbereich).

Eine Zunahme des CI um 20% wurde bei 19 (9 %) Patienten beobachtet. Dies ging mit einem systolischen Blutdruckabfall von -1 mmHg im Median einher. Desweiteren war bei diesen Patienten der SCI zu Beginn der Dialyse im Median mit 1,6 l/min/m² erniedrigt und die Überwässerung pro Körperoberfläche betrug 1,03 l/m². Bei 60 (28%) Patienten fiel der CI während der Dialyse um mehr als 20%, bei einem systolischen Blutdruckabfall von -7,5 mmHg im Median. Diese Patientengruppe hatte einen SCI zu Beginn der Dialyse von 2,5 ml/min/m² und eine Überwässerung pro Körperoberfläche von 0,99 l/m².

Unerwünschte Ereignisse während der Dialyse, wie Blutdruckabfall, Synkope, Bradykardie, Angina pectoris oder Dyspnoe konnten bei 69 (32%) Patienten in den 3 Monaten vor der Messung beobachtet werden. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Verhalten des CI während der Dialyse bei den Patienten mit Zwischenfällen (Δ CI -8 (-14;-2)%) und den Patienten ohne unerwünschte Ereignisse (Δ CI -11 (-14;-6)%; p = 0,26, n.s.).

3.1.3 Ergebnisse der Messungen des Volumenstatus (BCM, Transonic)

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Überwässerung (OH, E/I) zu Beginn der Dialyse. Diese Messung erfolgte mit dem BCM Gerät der Firma Fresenius Medical Care. Die Messung des CBV erfolgte durch den Transonic HD 03 Monitor zu Beginn und am Ende der Dialyse.

Tab. 3-11 Übersicht über den Volumenhaushalt (BCM / Transonic)

Parameter	Vor HD	Ende HD	P
OH, l	1,8 (0,8;2,9)		
OH/KOF, l/m ²	0,96 (0,42;1,6)		
E/I	1,08 (0,98;1,17)		
CBV, l	1,14 (0,94;1,41)	1,06 (0,86;1,32)	<0,0001 ***
CBVI, ml/kg	14,95 (11,9;18,13)	14,4 (11,15;17,05)	<0,0001 ***

Abkürzungen: OH, Überwässerung; OH/KOF, Überwässerung pro Körperoberfläche; E/I, Extrazelluläres / Intrazelluläres Wasser; CBV, zentrales Blutvolumen; CBVI, zentraler Blutvolumenindex. Darstellung des Median (Interquartilbereich) zu Beginn der Dialyse und am Ende (CBV, CBVI), sowie des Signifikanzniveaus aus der Berechnung des gepaarten Wilcoxon-Rangtests.

Die Überwässerung betrug im Median 1,8 l zu Beginn der Hämodialyse. Dies spiegelte sich auch in der durchschnittlichen Gewichtszunahme zwischen den Dialysetagen wider.

Tab. 3-12 Übersicht über den Volumenentzug bei der Hämodialyse

Parameter	Ergebnisse
Gewichtszunahme / Dialyse, l	1,8 (0,9;2,36)
Durchschnittliche UF, ml	2100 (1300;2800)
UF/KOF, ml/m ²	1090 (637;1455)
UF Rate, ml/h/kg KG	6,5 (3,8;8,7)

Abkürzungen: UF, Ultrafiltration; UF/KOF, Ultrafiltration pro Körperoberfläche; KG, Körpergewicht.

Darstellung des Median (Interquartilbereich) der Werte zu Beginn der Dialyse.

Bei 21 (10%) Patienten ergab die BCM-Messung einen negativen Wert, im Sinne eines zu niedrigen Trockengewichts. Eine Überwässerung von über 2 Litern zwischen den Dialysetagen wurde bei 99 (46%) Patienten dokumentiert. Dies ging mit einer Ultrafiltration von 2,5l pro Dialysesitzung im Median einher. Bei

32 (15%) Patienten konnte eine Ultrafiltrationsrate von > 10 ml/h/kg festgestellt werden.

Die nachfolgenden Grafiken geben einen Überblick über die Verteilung der Überwässerung und des zentralen Blutvolumenindex zu Beginn der HD.

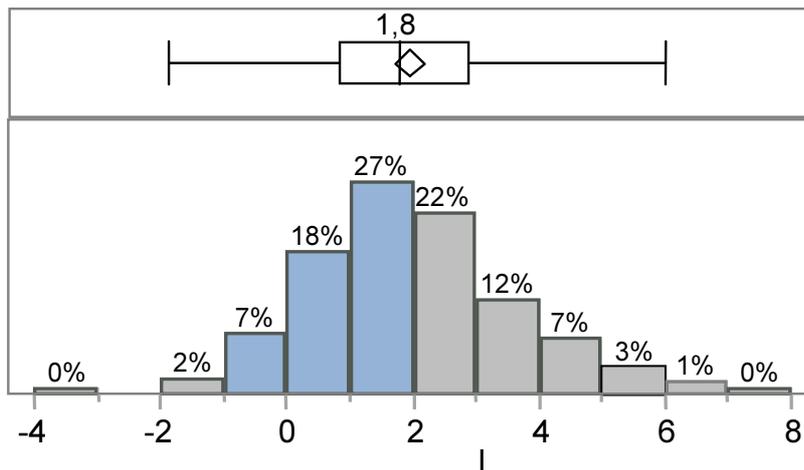


Abb. 3-9 Verteilung der Überwässerung (OH)

Angaben: Prozentualer Anteil der Patienten (n=215). Mediane Überwässerung bei 1,8l zu Beginn der Dialyse. Messung mittels des BCM Gerät (Firma Fresenius).

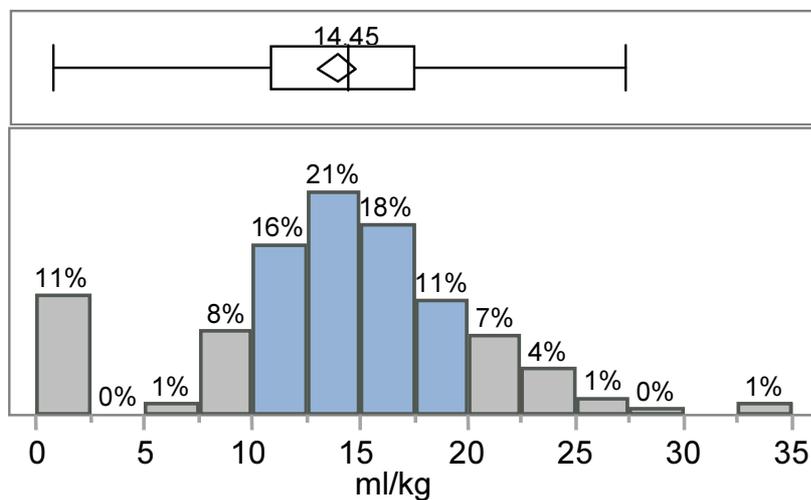


Abb. 3-10 Verteilung des zentralen Blutvolumenindex (CBVI)

Angaben: Prozentualer Anteil der Patienten (n=215). Medianer CBVI 14,4 ml/kg zu Beginn der Dialyse. Messung mittels des Transonic HD 03 Monitors.

Der Referenzwert des CBVI liegt bei 11-20 ml/kg. Ein CBVI von 20 ml/kg oder größer zu Beginn der Dialyse wurde bei 32 (15%) Patienten festgestellt. Bei dieser Patientengruppe wurde eine Überwässerung von 2,6 l im Median, durch

die BCM Messung zu Beginn der Dialyse, gemessen. Bei 55 (26%) Patienten konnte sowohl zu Beginn, als auch am Ende der Dialyse ein CBVI von 10 ml/kg oder weniger beobachtet werden. Im Verlauf der HD kam es zu einem signifikanten Abfall des CBVI um 0,9 ml/kg im Median. Die folgende Grafik verdeutlicht den Verlauf des Herzzeitvolumens und des zentralen Blutvolumenindex.

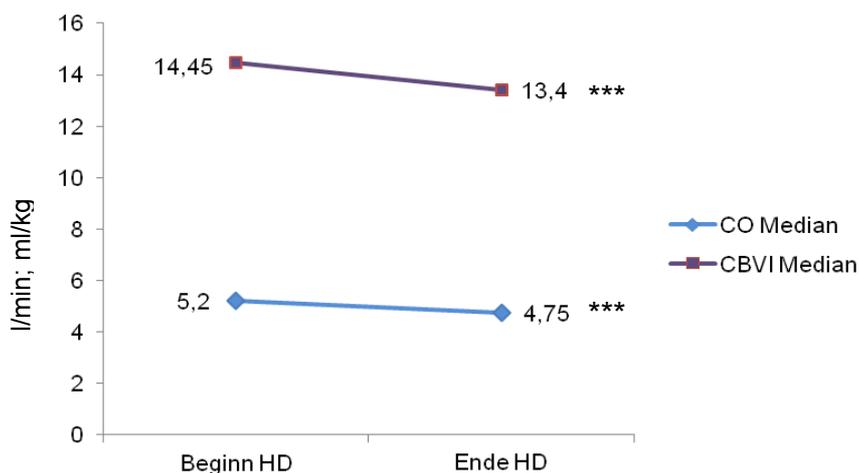


Abb. 3-11 Verlauf des Herzzeitvolumens und zentralen Blutvolumenindex
Abkürzungen: CO, Herzzeitvolumen in l/min; CBVI, Zentraler Blutvolumenindex in ml/kg. Darstellung des Median zu Beginn der Dialyse und am Ende, sowie des Signifikanzniveaus aus der Berechnung des gepaarten Wilcoxon-Rangtests.

3.1.4 Kardiale Biomarker

Die Blutproben für die Messungen der kardialen Biomarker NT-pro BNP und Troponin I wurden am Messtag direkt nach der Punktion der AV-Fistel aus der arteriellen Dialylenadel entnommen. Ein Troponin I von $> 0,03 \mu\text{g/l}$ wurde bei einem Patienten gemessen. Im Graubereich (Männer zwischen $0,033 \mu\text{g/l}$ und $0,3 \mu\text{g/l}$ / Frauen zwischen $0,013 \mu\text{g/l}$ und $0,3 \mu\text{g/l}$) befanden sich 33 Männer (24% der Männer) und 49 Frauen (65% der Frauen).

Tab. 3-13 Übersicht über die Ergebnisse der kardialen Biomarker

Parameter	Ergebnisse
Troponin I, $\mu\text{g/l}$	0,019 (0,018;0,031)
NT-pro BNP, ng/l	5944 (1945;12639)

Abkürzungen: NT-pro BNP, N-terminales brain natriuretic peptide. Werteangaben: Median (Interquartilbereich).

3.2 Korrelationen

Zur Erfassung von Zusammenhängen der hämodynamischen Parameter und des Shunts wurden Korrelationen berechnet. Die nachfolgenden Abbildungen und Tabellen beziehen sich auf die gemessenen Werte zu Beginn der Hämodialyse.

Es zeigte sich eine starke Korrelation zwischen dem Shuntvolumen (AF) und dem Herzindex (CI). Allerdings konnte kein Zusammenhang zwischen dem systemischen Herzindex (SCI) und dem Shuntfluss festgestellt werden.

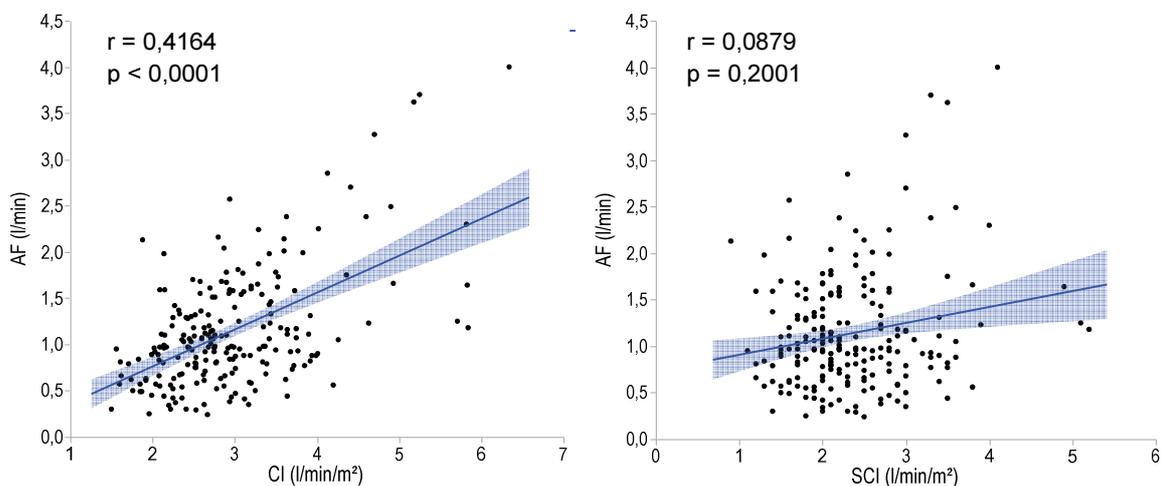


Abb. 3-12 Korrelationen AF / CI und AF / SCI

Abkürzungen: CI, Herzindex; AF, Shuntfluss; SCI, systemischer Herzindex.

Werte innerhalb der Abbildung: r, spearman rank Korrelationskoeffizient; p, Signifikanzniveau.

Desweiteren korrelierte der Shuntfluss negativ mit dem PR ($r=-0,4072$; $p<0,0001$) und positiv mit dem SV ($r=0,4146$; $p<0,0001$).

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Messung korrelierte negativ mit dem CI, dem SCI, sowie dem Sauerstoffangebotsindex und schwach mit dem peripheren Widerstand. Eine Übersicht über die Korrelationen gibt die Tabelle 3-14.

Tab. 3-14 Korrelationen: CI, SCI, Alter, AF, PR, DO₂I

	AF	Alter	CI	DO ₂ I	PR
Alter	-0,132 0,0524				
CI	0,416 <0,0001	-0,367 <0,0001			
DO ₂ I	0,116 0,0890	-0,395 <0,0001	0,816 <0,0001		
PR	-0,381 <0,0001	0,298 <0,0001	-0,778 <0,0001	-0,627 <0,0001	
SCI	0,088 0,2001	-0,394 <0,0001	0,916 <0,0001	0,891 <0,0001	-0,737 <0,0001

Abkürzungen: AF, Shuntfluss; CI, Herzzeitindex; DO₂I, Sauerstoffangebotsindex; SCI, systemischer Herzindex; PR, peripherer Widerstand.

Werte innerhalb der Tabelle: r, Spearman rank Korrelationskoeffizient; p, Signifikanzniveau.

Der periphere Widerstand korreliert stark mit dem SCI, CI und SV, da die Berechnung des peripheren Widerstandes das Herzzeitvolumen beinhaltet.

Die Gewichtszunahme zwischen den Dialysen korrelierte negativ mit der Restdiurese ($r = -0,5848$; $p > 0,0001$) und der Ultrafiltrationsmenge pro Körperoberfläche ($r = 0,7764$, $p < 0,0001$). Der zentrale Blutvolumenindex korrelierte mit der zu Beginn der Dialyse gemessenen Überwässerung (OH) nur gering ($r = 0,2705$; $p = 0,0001$), aber mit den Parametern CI, SCI und DO₂I.

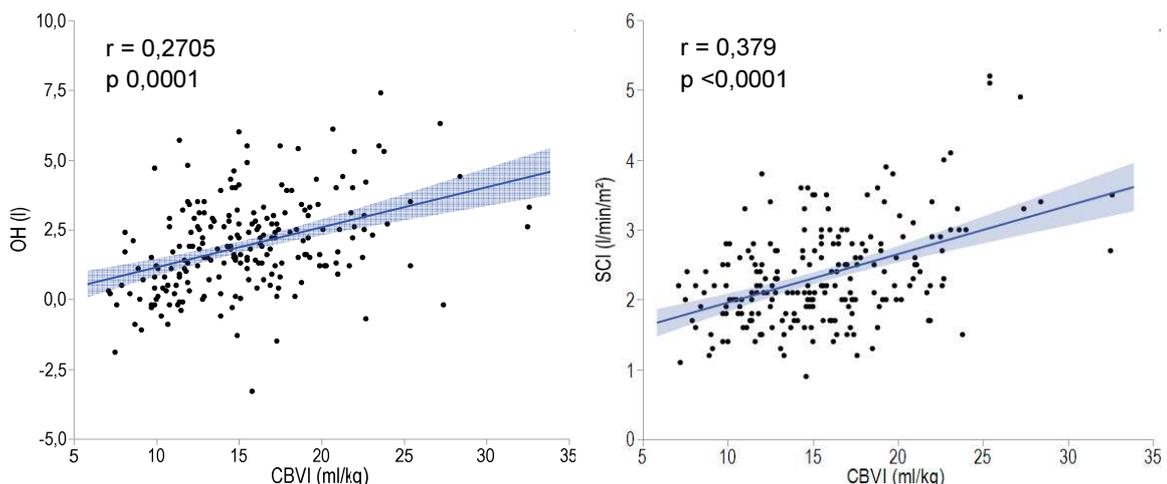


Abb. 3-13 Korrelationen CBVI / OH und CBVI / SCI

Abkürzungen: CBVI, zentraler Blutvolumenindex; OH, Überwässerung; SCI, systemischer Herzindex.

Werte innerhalb der Abbildung: r, Spearman rank Korrelationskoeffizient; p, Signifikanzniveau.

Die stärkste Korrelation zeigte sich zwischen dem zentralen Blutvolumenindex und dem totalen enddiastolischen Volumenindex. Die Überwässerung pro Körperoberfläche korrelierte ebenfalls mit dem TEDVI ($r = 0,433$, $p < 0,0001$).

Die Herzindices (SCI, CI) und das Sauerstoffangebotsindex korrelierten nur schwach mit dem TEDVI (siehe Tabelle 3-15).

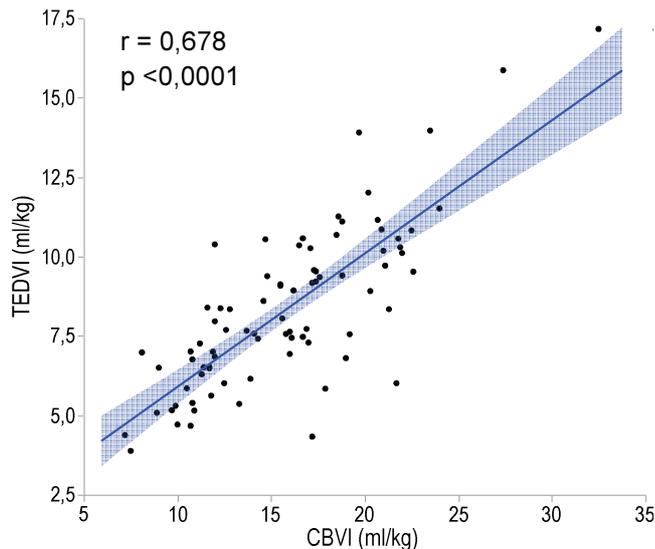


Abb. 3-14 Korrelation TEDVI / CBVI

Abkürzungen: TEDVI, totaler enddiastolischer Volumenindex; CBVI, zentraler Blutvolumenindex.

Werte innerhalb der Abbildung: r, Spearman rank Korrelationkoeffizient; p, Signifikanzniveau.

Das Alter korrelierte negativ mit der TEF. Die Berechnungen zeigten eine positive Korrelation der TEF mit dem CI, aber eine nicht signifikante, deutlich geringere Korrelation des TEF mit dem SCI.

Die beiden kardialen Biomarker Troponin I und NT-pro BNP korrelierten positiv miteinander. Das Troponin I korrelierte positiv mit dem TEDVI und negativ mit der TEF. Es zeigte sich keine Korrelation des NT-pro BNP und Troponin I mit dem CI, AF oder SCI.

Tab. 3-15 Korrelationen: kardiale Biomarker, Herzindices, Volumenhaushalt

	Alter	TEDVI	TEF	Trop I	SCI	DO ₂ I	NT pro BNP	CBVI	CI
TEDVI	0,231 0,0365 82								
TEF	-0,389 0,0003 82	-0,489 <0,0001 82							
Trop I	0,272 0,0001 215	0,329 0,0025 82	-0,402 0,0002 82						
SCI	-0,394 <0,0001 214	0,288 0,0087 82	0,233 0,0351 82	-0,127 0,0636 214					
DO₂I	-0,395 <0,0001 215	0,240 0,0302 82	0,167 0,1336 82	-0,159 0,0195 215	0,891 <0,0001 214				
NT pro BNP	0,179 0,0085 215	0,368 0,0007 82	-0,478 <0,0001 82	0,391 <0,0001 215	-0,054 0,4322 214	-0,078 0,2549 215			
CBVI	0,063 0,3562 214	0,742 <0,0001 82	-0,425 0,0001 82	0,172 0,0119 214	0,379 <0,0001 214	0,332 <0,0001 214	0,375 <0,0001 214		
CI	-0,367 <0,0001 215	0,289 0,0084 82	0,304 0,0055 82	-0,098 0,1535 215	0,916 <0,0001 214	0,816 <0,0001 215	-0,018 0,7972 215	0,358 <0,0001 214	
OH/ KOF	0,008 0,9120 215	0,433 <0,0001 82	-0,078 0,4843 82	0,186 0,0062 215	0,185 0,0066 214	0,103 0,1316 215	0,419 <0,0001 215	0,438 <0,0001 214	0,182 0,0076 215

Abkürzungen: TEDVI, totaler enddiastolischer Volumenindex; TEF, totale Ejektionsfraktion; Trop I, Troponin I; SCI, systemischer Herzindex; DO₂I, Sauerstoffangebotsindex; NT pro BNP, n-terminales brain natriuretic peptide; CBVI, zentraler Blutvolumenindex; CI, Herzindex; OH/KOF, Überwässerung pro Körperoberfläche.

Angaben innerhalb der Tabelle von oben nach unten: r, Spearman rank Korrelationskoeffizient; p, Signifikanzniveau; n, Anzahl Patienten.

Durch die Messungen zu Beginn und am Ende der Dialyse konnte das Delta der Parameter berechnet werden. Die Berechnung erfolgte stets durch die Subtraktion des Anfangswertes vom Endwert. Die Korrelationen dieser Delta-Werte sind in Tab. 3-16 dargestellt.

Die Abnahme des CI und des Sauerstoffangebotsindex während der Dialyse korreliert negativ mit der Gewichtszunahme zwischen den Dialysen und positiv mit der eingestellten Ultrafiltration während der Hämodialyse. Es konnte eine positive Korrelation zwischen dem Δ CI und dem Δ AF festgestellt werden ($r=0,341$; $p<0,0001$).

Der Abfall des CI korreliert stark mit dem Abfall des CBVI, sowie dem TEDVI und dem TEF Abfall während der Dialyse und negativ mit dem Δ PR (Werte siehe Tab. 3-16).

Eine Korrelation des Abfalls des systolischen Blutdrucks mit dem Abfall des CI, SCI, Sauerstoffangebotsindex, TEF oder TEDVI konnte nicht festgestellt werden.

Desweiteren bestand kein signifikanter Unterschied zwischen dem CI Abfall der Patienten, die mit einer HDF (Δ CI -10 [-21;3]%) bzw. einer HD (Δ CI -8 [-24;3]%; $p=0,9963$) behandelt wurden.

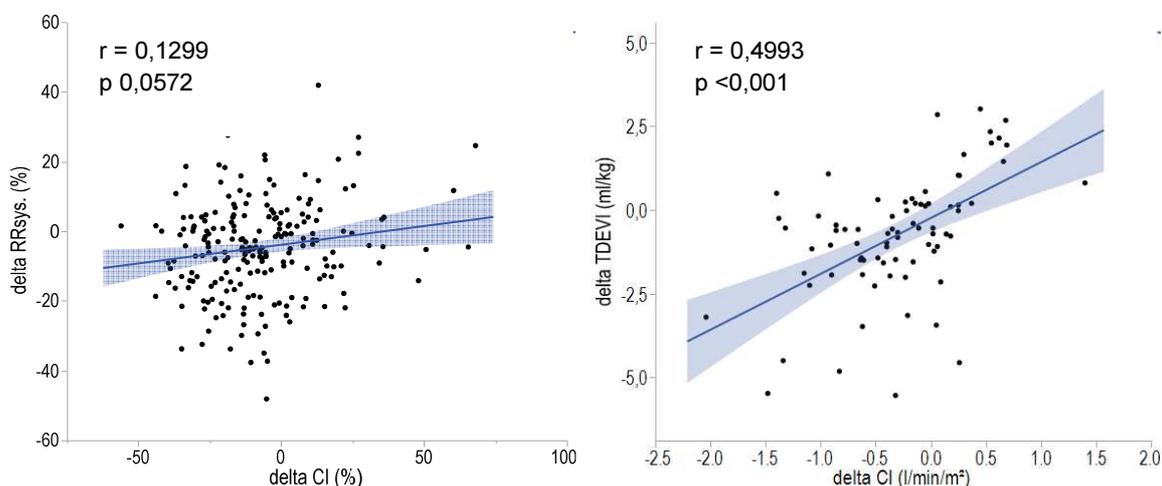


Abb. 3-15 Korrelationen Δ CI / Δ RR sys. und Δ CI / Δ TEDVI

Abkürzungen: Δ , delta; RRsys., Systolischer Blutdruck; CI, Herzindex; TEDVI, totaler enddiastolischer Volumenindex.

Werte innerhalb der Abbildung: r, Spearman rank Korrelationskoeffizient; p, Signifikanzniveau.

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Δ -Werte der Herzindices und des Volumenhaushaltes.

Tab. 3-16 Korrelationen: Δ -Werte

	Δ CI	Δ DO ₂ I	Δ SV	Δ RR sys	Δ PR	Δ CBVI	Δ TEF	Δ TDEVI	Gew.zu
Δ DO ₂ I	0,959 <0,0001 214								
Δ SV	0,799 <0,0001 213	0,784 <0,0001 213							
Δ RR sys	0,109 0,1117 215	0,093 0,1747 214	0,088 0,2034 213						
Δ PR	-0,744 <0,0001 213	-0,749 <0,0001 213	-0,657 <0,0001 213	0,301 <0,0001 213					
Δ CBVI	0,660 <0,0001 213	0,674 <0,0001 213	0,643 <0,0001 213	-0,050 0,4697 213	-0,624 <0,0001 213				
Δ TEF	0,307 0,0058 79	0,289 0,0099 79	0,501 <0,0001 79	0,019 0,8669 79	-0,290 0,0094 79	0,219 0,0523 79			
Δ TEDVI	0,499 <0,0001 79	0,516 <0,0001 79	0,587 <0,0001 79	0,204 0,0714 79	-0,367 0,0009 79	0,550 <0,0001 79	-0,195 0,0848 79		
Gew. zu.	-0,322 <0,0001 215	-0,342 <0,0001 214	-0,369 <0,0001 213	-0,068 0,3187 215	0,240 0,0004 213	-0,208 0,0023 213	-0,213 0,0600 79	-0,179 0,1135 79	
OH/ KOF	-0,337 <0,0001 215	-0,330 <0,0001 214	-0,383 <0,0001 213	-0,091 0,1843 215	0,246 0,0003 213	-0,208 0,0023 213	-0,116 0,3087 79	-0,218 0,0540 79	0,776 <0,0001 215

Abkürzungen: Δ , delta; CI, Herzindex; DO₂I, Sauerstoffangebotsindex; SV, Schlagvolumen; RRsys., systolischer Blutdruck; PR, peripherer Widerstand; CBVI, zentraler Blutvolumenindex; TEF, totale Ejektionsfraktion; TEDVI, totaler enddiastolischer Volumenindex; OH/KOF, Überwässerung pro Körperoberfläche; Gew.zu., Gewichtszunahme zwischen den Dialysesitzungen.

Angaben innerhalb der Tabelle von oben nach unten: r, Spearman rank Korrelationskoeffizient; p, Signifikanzniveau; n, Anzahl Patienten.

Es bestand keine Korrelation zwischen den unerwünschten Ereignissen an der Dialyse und dem delta CI, DO₂I, TEDVI oder TEF.

3.2.1 Prädiktoren von Δ CI

Die Berechnung des multivariablen Regressionsmodells dient der Detektion von unabhängigen Prädiktoren eines CI Abfalls während der Dialyse. Die Berechnung des Modells ergab als unabhängigen Prädiktoren für einen CI Abfall eine hohe Ultrafiltrationsrate während der Dialyse und ein erhöhtes Alter. Protektiv waren ein erhöhter Grad an Überwässerung, ein hoher peripherer Widerstand und ein hoher Shuntfluss zu Beginn der Dialyse.

Tab. 3-17 Multivariables lineares Regressionsmodell (Δ CI) [50]
Angepasstes R^2 0,3516, $n= 215$

Unabhängige Variablen	Koeffizient	Std.error	R_{partial}	P	VIF
(Constant)	2,3463				
Alter (log), Jahre	-0,2178	0,0664	-0,2226	0,0012	1,370
UFR (log), ml/h/kg KG	-0,07689	0,0099	-0,4761	<0,0001	1,137
RR dia (log), zu Beginn; mmHg	-0,1522	0,0809	-0,1297	0,0613	1,822
AF (log), zu Beginn; l/min	0,1097	0,0259	0,2824	<0,0001	1,316
OH (log), zu Beginn, l/m ²	0,3007	0,0594	0,3322	<0,0001	1,200
PR (log), zu Beginn, mmHg/min/l/m ²	0,2174	0,0894	0,1666	0,0159	4,483
CI (log), zu Beginn, l/min/m ²	-0,2426	0,0956	-0,1736	0,0119	4,704

Abkürzungen: UFR, Ultrafiltrationsrate; RR dia., diastolischer Blutdruck; AF, Shuntfluss; OH, Überwässerung; PR, peripherer Widerstand; CI, cardiac index; Herzindex; Std.error, Standarderror; p; Signifikanzniveau; VIF, variation inflation factor; log, logarithmisiert.

Multivariables lineares Regressionsmodell für die Prädiktoren eines CI Abfalls während der Dialysesitzung. Die nicht-parametrischen Variablen wurden nach einer Log-Transformation verwendet.

3.3 **Assoziation hämodynamischer Parameter mit der Mortalität**

3.3.1 **Zwei - Gruppen - Vergleich**

Die Nachbeobachtungszeit von 963 (575;983) Tagen ergab, dass 65 (30%) Patienten verstarben, 8 (4%) Patienten erhielten eine Nierentransplantation und 7 (3%) Patienten beendeten die Dialyse oder sind umgezogen.

Einen kardiovaskulären Tod erlitten 25 Patienten (38% der Verstorbenen), dies umfasst den plötzlichen Herztod, die koronare Herzerkrankung, den Apoplex und die periphere arterielle Verschlusskrankheit. Weitere Todesursachen waren maligne Erkrankungen (8 Patienten, 12%), Infektionen (8 Patienten, 12%), gastrointestinale Blutungen (8 Patienten; 12%) und die Beendigung der Dialyse (1 Patient, 2%). Bei 12 Patienten (18%) konnte keine klare Todesursache zugeordnet werden.

Die verstorbenen Patienten dialysierten im Median 1695 (932;2530) Tage und die Überlebenden im Median 1285 (429; 2635; $p=0,0579$). Bezüglich der renalen Grunderkrankung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen detektiert werden.

Die Verstorbenen wiesen einen höheren Anteil an folgenden Nebenerkrankungen auf: Koronare Herzerkrankung ($p=0,0225$), Herzklappenerkrankungen ($p=0,0015$), pulmonale Hypertension ($p < 0,0001$) und periphere arterielle Verschlusskrankheit ($p=0,0155$). Die Einstellungen der Dialysebehandlung, wie die Blutpumpengeschwindigkeit, das Kalium und Bicarbonat im Dialysat unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen. Bezüglich der verordneten Medikation konnte kein Unterschied zwischen der Gruppe der Verstorbenen und Überlebenden festgestellt werden. Hinsichtlich der Laborparameter zeigte sich, dass die Verstorbenen ein im Median höheres CRP (8,4 vs. 5,8; $p=0,0067$) mg/dl und ein erniedrigtes Albumin im Serum (35,4 vs. 36,2 g/l, $p=0,0036$) aufwiesen. Ein signifikanter Unterschied beim Hb-Wert oder dem Kalium im Serum konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Berechnungen der Mediane der Gruppe der Verstorbenen und Überlebenden ergab einen signifikant niedrigeren Ausgangswert des SCI, DO_2I und TEF bei den Verstorbenen (Werte siehe Tab. 3-18; grafische Darstellung siehe Abb. 3-16, 3-17, 3-18).

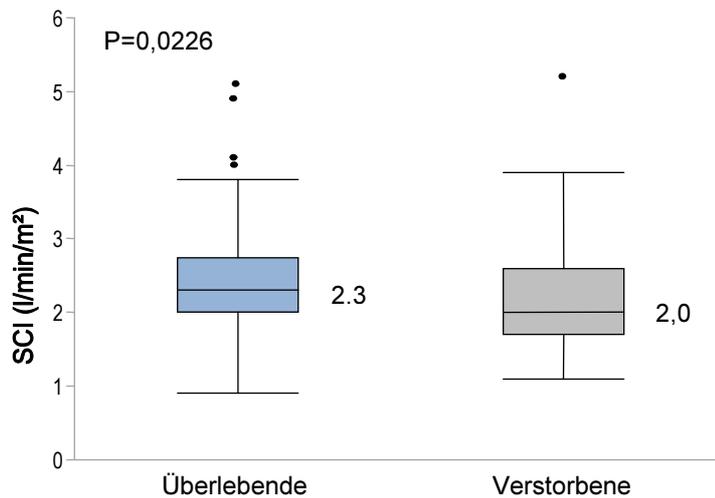


Abb. 3-16 Zwei - Gruppen - Vergleich SCI

Abkürzung: SCI, systemischer Herzindex. Angaben: Signifikanzniveau (p), Median.
Erklärung: Der mediane SCI der Verstorbenen lag bei 2,0 (1,7;2,6) l/min/m², wohingegen der mediane SCI bei den Überlebenden bei 2,3 (2,0;2,73) l/min/m² lag.

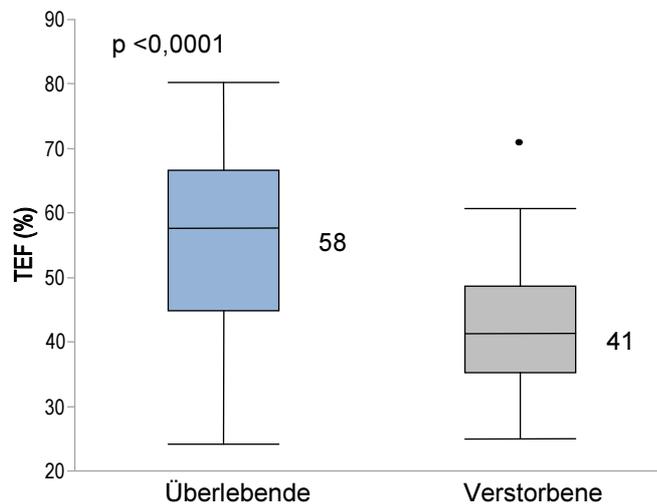


Abb. 3-17 Zwei - Gruppen - Vergleich TEF

Abkürzungen: TEF, Totale Ejektionsfraktion. Angaben: Signifikanzniveau (p), Median.
Erklärung: Die mediane TEF der Verstorbenen lag bei 41 (35;49) % wohingegen der Median bei den Überlebenden bei 58 (45;66) % lag.

Die kardialen Biomarker, Troponin I und NT-pro BNP, waren bei den Verstorbenen ebenfalls signifikant erhöht (Werte siehe Tab. 3-18).

Desweiteren zeigte sich bei den Verstorbenen eine Hypervolämie, die sich durch ein signifikant erhöhtes OH (BCM Messung), dem erhöhten CBVI zu Beginn der Dialyse, und dem erhöhten TEDVI zu Beginn und am Ende der Dialyse äußerte.

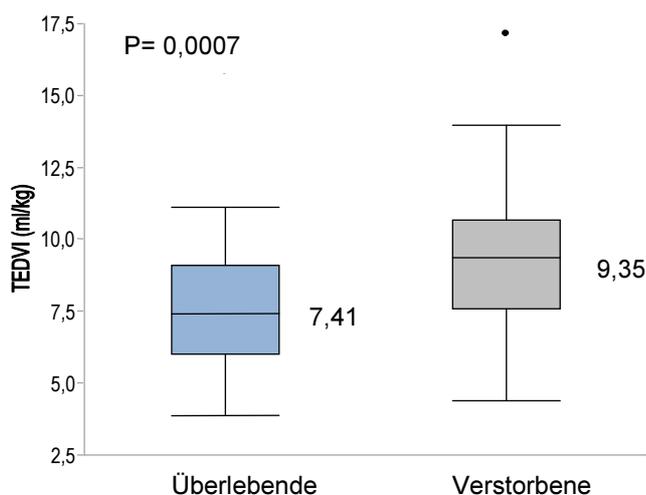


Abb. 3-18 Zwei - Gruppen - Vergleich TEDVI

Abkürzungen: TEDVI, totaler enddiastolischer Volumenindex. Angaben: Signifikanzniveau (p), Median. Erklärung: Die mediane TEDVI zu Beginn der Dialyse, lag bei den Verstorbenen bei 9,35 (7,6;19,65) ml/kg wohingegen der Median bei den Überlebenden bei 7,41 (6,01;9,04) ml/kg lag.

Einen signifikanten Unterschied der Deltawerte der Herzindices konnte zwischen den zwei Gruppen nicht festgestellt werden. Es gab keinen signifikanten Unterschied bei den Parametern Alter, systolischer Blutdruck, Shuntfluss und CI zwischen den Verstorbenen und Überlebenden.

Nachfolgend sind die Ergebnisse aller Parameter des Zwei - Gruppen - Vergleichs dargestellt.

Tab. 3-18 Übersicht über den Zweigruppenvergleich

Parameter	Überlebende			Verstorbene			P
	N	Median	95%CI	N	Median	95%CI	
CI, l/min/m ² , Beginn	150	2,86	2,43 - 3,42	65	2,67	2,35 - 3,98	0,0990
CI, l/min/m ² , Ende	150	2,59	2,22 - 2,98	65	2,43	1,95 - 2,96	0,1071
Δ CI, %	150	-9,9	-23,1 - 2,9	65	-10,8	-20,3 - 3,2	0,8189
AF, l/min, Beginn	150	1,0	0,74 - 1,42	65	0,95	0,74 - 1,43	0,5797
CBVI, ml/kg, Beginn	149	14,7	11,7 - 17,4	65	16,2	13,2 - 19,1	0,0334
CBVI, ml/kg, Ende	148	13,0	9,50 - 16,10	65	14,4	11,8 - 17,2	0,0514
SCI, l/min/m ² , Beginn	150	2,30	2,00 - 2,73	65	2,00	1,70 - 2,60	0,0226
SCI, l/min/m ² , Ende	149	2,05	1,70 - 2,50	65	1,90	1,50 - 2,30	0,0597
Δ SCI, %	149	-10,71	-11,9 - -3,8	64	-0,871	-13,15 - 0,33	0,8158
DO ₂ I, ml/min/m ² , Beginn	150	352	298 - 420	64	307	257 - 390	0,0070
DO ₂ I, ml/min/m ² , Ende	159	316	260 - 376	64	292	232 - 349	0,0239
Δ DO ₂ I, %	149	-0,71	-11,9 - 3,8	64	-8,71	-13,15 - 0,33	0,8064
TEDVI, ml/kg, Beginn	47	7,41	6,01 - 9,04	35	9,35	7,60 - 10,65	0,0007
TEDVI, ml/kg, Ende	47	6,45	5,40 - 8,30	33	8,73	6,88 - 9,87	0,0026
Δ TEDVI, ml/kg	46	-0,60	-1,26 - -0,13	33	-0,67	-1,60 - -0,13	0,7655
TEF, %, Beginn	47	58	45 - 66	35	41	35 - 49	<0,0001
TEF, %, Ende	47	56	43 - 67	33	44	34 - 50	0,0005
Δ TEF, %	46	-1,65	-5,3 - 3,2	33	-0,1	-2,41 - 4,44	0,462
NT-pro BNP, pg/ml	150	3507	1473 - 10814	65	8906	4423 - 16838	0,0001
Troponin I, µg/l	150	0,016	0,009 - 0,028	65	0,029	0,019 - 0,041	<0,0001
OH, l, Beginn	150	1,6	0,4 - 2,6	65	2,5	1,3 - 3,2	0,0007
Hb, g/dl, Beginn	150	11,35	11,15 - 11,53	65	11,3	10,98 - 11,52	0,6059
Alter, Jahre	150	69	65,02 - 69,24	65	78	75,61 - 79,93	0,0001
RR sys., mmHg, Beginn	150	135	133 - 139	65	132	126 - 136	0,1449

Abkürzungen: CI, Herzindex; Δ, delta; AF, Shuntfluss; CBVI, zentraler Blutvolumenindex; SCI, systemischer Herzindex; DO₂I, Sauerstoffangebotsindex; TEDVI, totaler enddiastolischer Volumenindex; TEF, totale Ejektionsfraktion; NT-pro BNP, n-terminales brain natriuretic peptide; OH, Überwässerung; Hb, Hämoglobin; RR sys., systolischer Blutdruck. Erklärungen: Verwendung des Wilcoxon Vorzeichentest bei nicht-parametrischen Daten.

3.3.2 ROC - Analysen

Zur Analyse der Diskrimination der Parameter wurden ROC - Kurven sowohl mit dem Endpunkt Gesamtmortalität, als auch kardiovaskuläre Mortalität berechnet. Einen Überblick über die Ergebnisse sind in Tab. 3-19 dargestellt.

Die AUC des systolischen Blutdruckes auf den Endpunkt Gesamtmortalität ergab einen niedrigen Wert (0,563), bei einem nicht signifikanten p-Wert. Eine deutlich höhere AUC wird durch den Parameter DO_2I erreicht. Der SCI erreicht eine höhere AUC im Gegensatz zum Herzindex (AUC 0,573 Gesamtmortalität, p-Wert 0,0862). Der Shuntfluss alleine ergab eine niedrigere AUC bei nicht signifikantem p-Wert sowohl für die Gesamtmortalität, als auch für die kardiovaskuläre Mortalität.

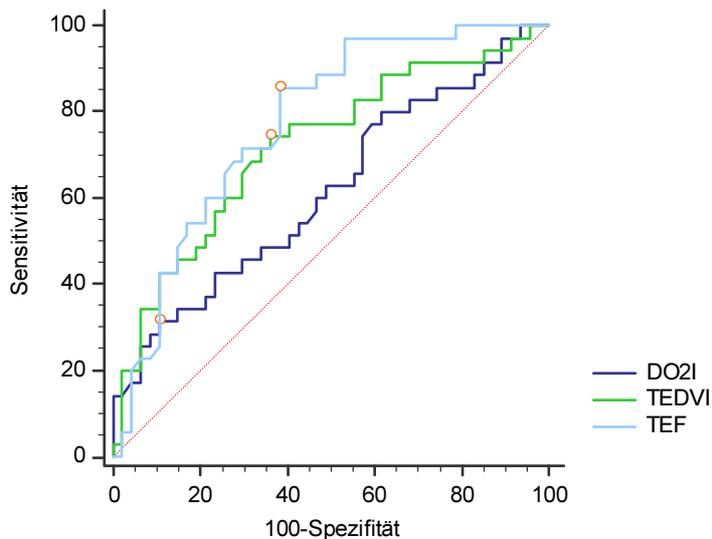


Abb. 3-19 ROC- Kurven: Sauerstoffangebotsindex, totale Ejektionsfraktion, totaler enddiastolischer Volumenindex (Gesamtmortalität)

Abkürzungen: DO_2I , Sauerstoffangebotsindex; TEF, totale Ejektionsfraktion; TEDVI, totaler enddiastolischer Volumenindex; AUC, area under the curve; p, Signifikanzniveau.

DO_2I : AUC 0,620; p= 0,0056; cut-off <295 l/min/m²; Sensitivität 46%, Spezifität 79%.

TEF: AUC 0,774; p<0,0001, cut-off <50,4%; Sensitivität 92%, Spezifität 62%.

TEDVI: AUC 0,720; p=0,0002; cut-off >7,7 ml/kg; Sensitivität 74%, Spezifität 64%.

Die TEF zeigte die höchste AUC mit 0,774 bei der Gesamtmortalität und 0,807 bei den kardiovaskulär Verstorbenen (jeweils $p < 0,0001$).

Desweiteren konnte eine hohe AUC bei dem TEDVI und dem CBVI, sowie bei der Überwässerung (OH) festgestellt werden.

Die ROC Kurven der kardiovaskulär verstorbenen Patienten zeigten eine erhöhte AUC bei gleichbleibend signifikantem p-Wert, sowohl für das TEDVI, als auch für die TEF und die Überwässerung zu Beginn der Dialyse.

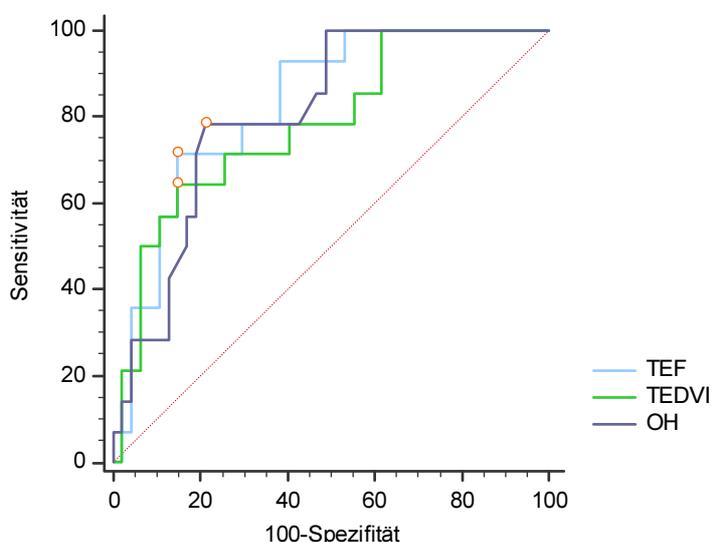


Abb. 3-20 ROC Kurven: totale Ejektionsfraktion, totaler enddiastolischer Volumenindex, Überwässerung (kardiovaskuläre Mortalität)

Abkürzungen: TEF, totale Ejektionsfraktion; TEDVI, totaler enddiastolischer Volumenindex; OH, Überwässerung; ; AUC, area under the curve; P, Signifikanzniveau.

TEDVI: AUC 0,784; $p < 0,0001$; cut-off $> 9,5$ ml/kg; Sensitivität 64%, Spezifität 85%.

TEF: AUC 0,828; $p < 0,0001$; cut-off $< 40,8\%$; Sensitivität 74%, Spezifität 85%.

OH: AUC 0,701; $p < 0,0001$; cut-off $> 2,4$ l; Sensitivität 68%, Spezifität 70%.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die relevanten hämodynamischen Parameter für die Todesfälle gesamt und im speziellen für die kardiovaskulären Todesfälle (CV). Exemplarisch sind beim SCI die ROC Kurven für die Werte zu Beginn und am Ende der Dialyse, sowie für das Delta berechnet worden. Die AUC Werte am Ende der Dialyse, sowie die Delta-Werte zeigen eine niedrigere AUC bei einem nicht signifikantem p-Wert.

Tab. 3-19 Ergebnisse der ROC (Gesamtmortalität/kardiovaskuläre Mortalität) [50]

Parameter		AUC	95% CI	p	cut-off	Sens.%	Spez. %
SCI , l/min/m ² , Beginn	gesamt	0,601	0,532-0,667	0,0213	<1,9	42	77
	CV	0,603	0,527-0,677	0,1093	<2,0	60	67
SCI , l/Min/m ² , Ende	gesamt	0,574	0,505-0,641	0,0833	<1,9	57	58
	CV	0,551	0,473-0,626	0,3906	<2,5	92	20
Δ SCI , %	gesamt	0,519	0,450-0,588	0,6603	>-5,88	48	60
	CV	0,553	0,475-0,628	0,4020	>-7,41	64	57
AF , l/min	gesamt	0,522	0,453-0,591	0,6020	<0,84	42	69
	CV	0,539	0,462-0,614	0,5302	<0,81	44	71
CBVI , ml/kg	gesamt	0,591	0,522-0,658	0,0277	>12,9	77	40
	CV	0,606	0,529-0,679	0,0577	>14,6	84	40
DO₂I , ml/min/m ²	gesamt	0,620	0,552-0,685	0,0056	<295	46	79
	CV	0,615	0,538-0,687	0,0703	<324	64	64
TEDVI , ml/kg	gesamt	0,720	0,610-0,814	0,0002	>7,7	74	64
	CV	0,784	0,660-0,879	0,0001	>9.5	64	85
TEF , %	gesamt	0,774	0,668-0,859	<0,0001	<50,4	86	62
	CV	0,828	0,710-0,913	<0,0001	<40,8	71	85
OH , l	gesamt	0,641	0,573-0,705	0,0004	>1	89	35
	CV	0,701	0,627-0,768	0,0001	>2,4	68	70
NT-pro-BNP , pg/ml	gesamt	0,667	0,599-0,729	<0,0001	>3521	82	51
	CV	0,705	0,632-0,772	0,0001	>6504	80	60
Troponin I , µg/l	gesamt	0,724	0,659-0,783	<0,0001	>0,018	77	61
	CV	0,737	0,666-0,801	<0,0001	>0,018	84	61
Hb , g/dl	Gesamt	0,522	0,453-0,591	0,6093	≤10,4	25	85
	CV	0,530	0,453-0,605	0,6567	>11,6	48	69

Abkürzungen: Sens., Sensitivität; Spez., Spezifität; gesamt, Gesamtmortalität; CV, kardiovaskuläre Mortalität; SCI, systemischer Herzindex; Δ , delta; AF, Shuntfluss; CBVI, zentraler Blutvolumenindex; DO₂I, Sauerstoffangebotsindex; TEDVI, totaler end-diastolischer Volumenindex; TEF, totale Ejektionsfraktion; OH, Überwässerung; Hb, Hämoglobin.

3.3.3 Kaplan - Meier - Kurven

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die Kaplan-Meier-Überlebenskurven nach Tertilen.

Die Kaplan - Meier - Kurven für Tertile des Shuntfluss ergab keinen signifikanten Unterschied ($p= 0,1012$, $\chi^2 4,58$). Bei der Auswertung der Kaplan-Meier-Kurve des SCI zeigte sich bei den Patienten mit einem SCI von $0,9-2,0$ l/min/m² zu Beginn der Dialyse eine niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit ($p= 0,037$) als bei den Patienten mit einem SCI zwischen $2,1$ und $2,5$ l/min/m².

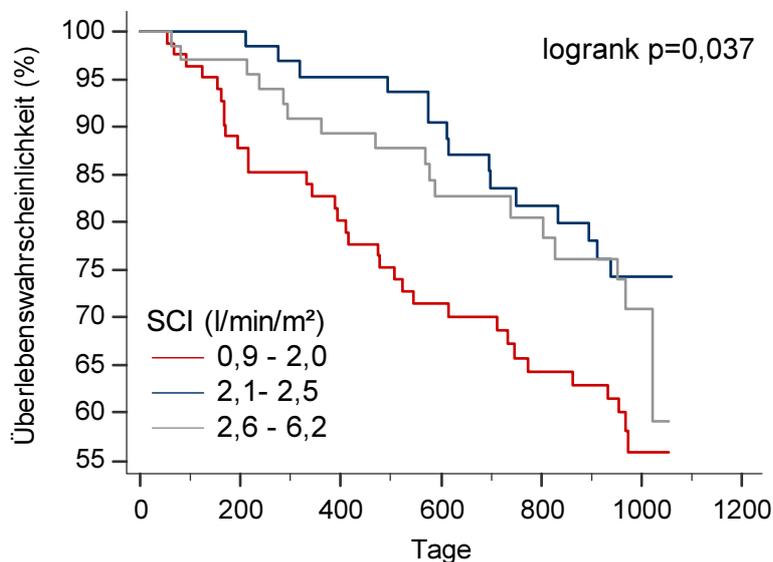


Abb. 3-21 Kaplan Meier-Analyse für Tertile des systemischen Herzindex

Abkürzungen: SCI, systemischer Herzindex; p, Signifikanzniveau.

X-Achse: Überlebenszeit in Tagen; Y-Achse: Überlebenswahrscheinlichkeit in %.

Ebenfalls hatte die Gruppe mit einem erniedrigten Sauerstoffangebotsindex eine niedrigere Überlebenschance als die Patienten mit einem DO₂I über 518 ml/min/m². Die Berechnung der Überlebenskurven für das Hämoglobin ergab ein nicht signifikantes Ergebnis ($p= 0,3115$, $\chi^2 2,3328$).

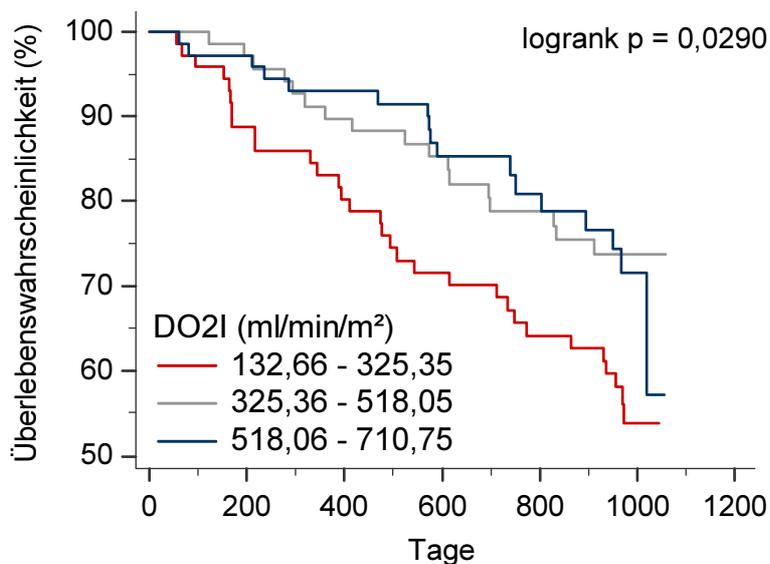


Abb. 3-22 Kaplan Meier Analyse für Tertile des Sauerstoffangebotsindex

Abkürzung: DO₂I, Sauerstoffangebotsindex. p, Signifikanzniveau.

X-Achse: Überlebenszeit in Tagen; Y-Achse: Überlebenswahrscheinlichkeit in %.

Die beste Separation der Tertile zeigte sich bei der TEF und dem TEDVI. Eine TEF von kleiner 42% zu Beginn der Dialyse, bzw. ein TEDVI von größer 9,4 ml/kg, war mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.

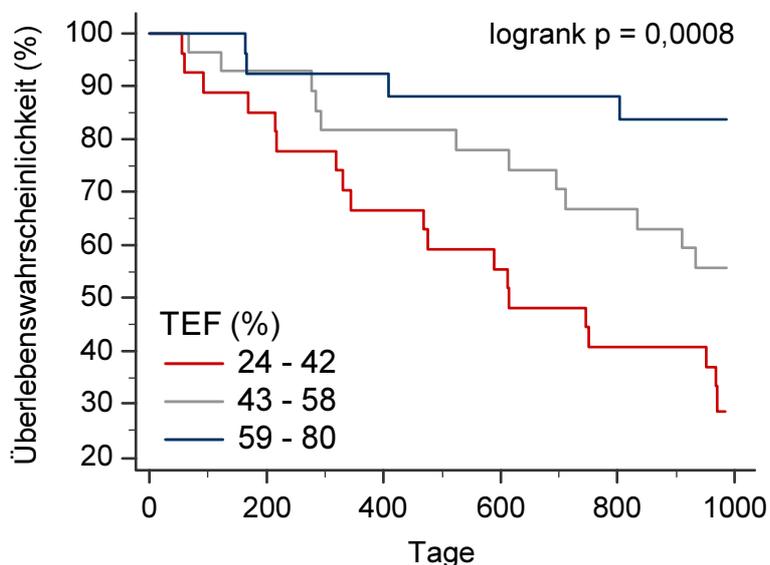


Abb. 3-23 Kaplan Meier Analyse für Tertile der totalen Auswurfraction

Abkürzung: TEF, totale Ejektionsfraktion; p, Signifikanzniveau.

X-Achse: Überlebenszeit in Tagen; Y-Achse: Überlebenswahrscheinlichkeit in %.

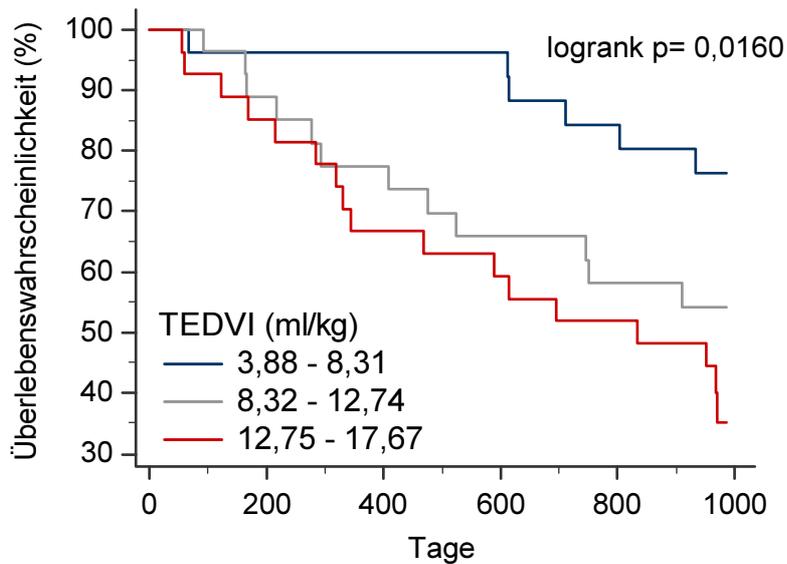


Abb. 3-24 Kaplan Meier Analyse für Tertile des totalen enddiastolischen Volumenindex

Abkürzungen: TEDVI, totaler enddiastolischer Volumenindex; p, Signifikanzniveau.
X-Achse: Überlebenszeit in Tagen; Y-Achse: Überlebenswahrscheinlichkeit in %.

Die Kaplan Meier Kurven für die OH zeigen eine höhere Signifikanz als die Kurven des CBVI ($p = 0,0209$; Chi Quadrat 6,66). Hier zeigt sich eine erhöhte Mortalität bei einer Überwässerung von größer $> 2,04\text{l/m}^2$ zu Beginn der Dialyse.

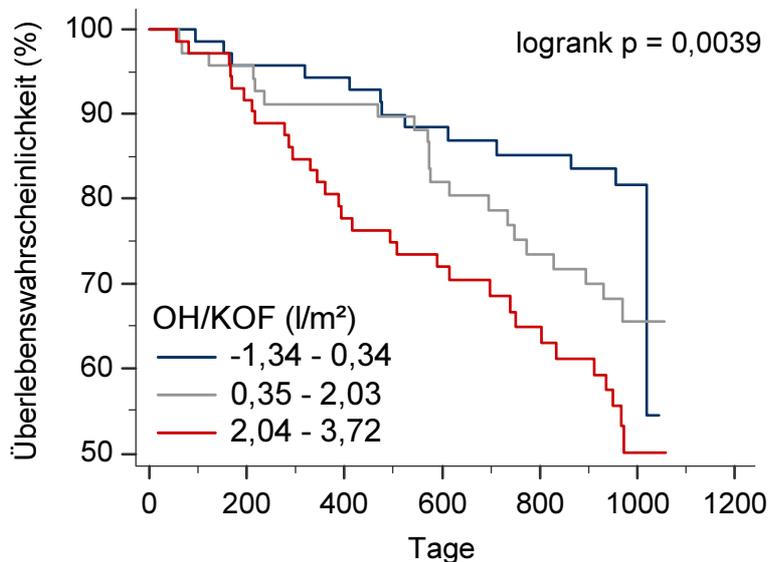


Abb. 3-25 Kaplan Meier Analyse für Tertile der normierten Überwässerung

Abkürzung: OH/KOF, Überwässerung pro Körperoberfläche; p, Signifikanzniveau.
X-Achse: Überlebenszeit in Tagen; Y-Achse: Überlebenswahrscheinlichkeit in %.

Die kardialen Biomarker zeigten bei erhöhten Werten ebenfalls eine verkürzte Überlebenswahrscheinlichkeit. Die Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit einem erhöhten NT-pro BNP (> 33342 pg/ml) ist signifikant niedriger als für die Patienten mit einem NT-pro BNP Wert von kleiner 33341pg/ml.

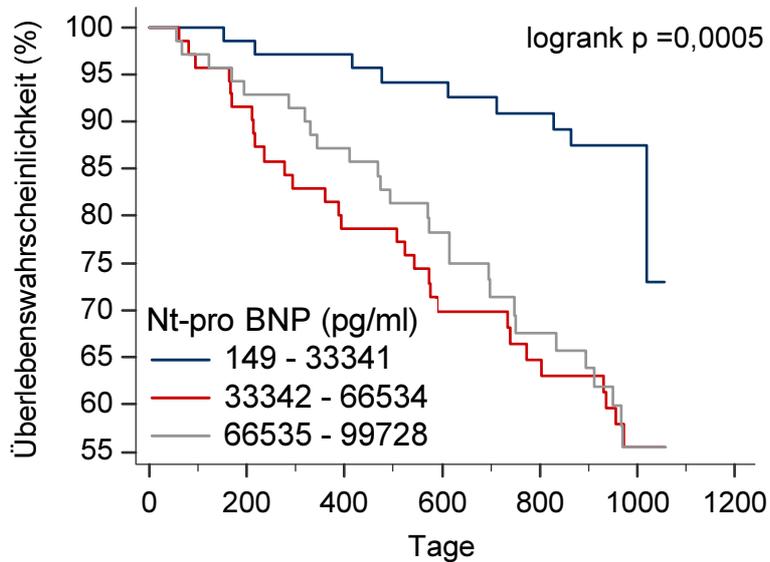


Abb. 3-26 Kaplan Meier Analyse für Tertile des NT-pro BNP

Abkürzung: NT-pro BNP, N-terminales Brain natriuretic peptide; p, Signifikanzniveau.
X-Achse: Überlebenszeit in Tagen; Y-Achse: Überlebenswahrscheinlichkeit in %.

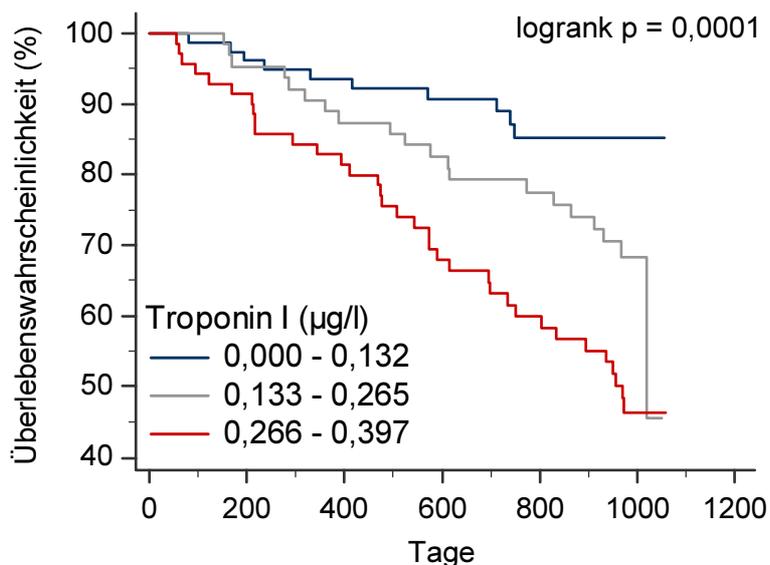


Abb. 3-27 Kaplan Meier Analyse für Tertile des Troponin I

Abkürzung: p, Signifikanzniveau.

X-Achse: Überlebenszeit in Tagen; Y-Achse: Überlebenswahrscheinlichkeit in %.

Die Kaplan Meier Kurve des Troponin I ergab eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit einem Troponin I innerhalb des Referenzbereiches und eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit für die Patienten mit einem Troponin I von größer 0,266 µg/l.

3.3.4 Cox - Regressionen

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die hazard ratio der gemessenen Parameter zu Beginn der Dialyse. Die Berechnung wurde sowohl unadjustiert als auch adjustiert durchgeführt. Die Adjustierung fand für das Alter, Geschlecht, den BMI, die Zeit an der Dialyse, den Gefäßzugang, Dialysefilter, die Plasma-Albumin Konzentration, das Serum-Phosphat und das Vorhandensein einer pAVK statt. Diese Faktoren waren univariat mit der Mortalität assoziiert.

Tab. 3-20 Ergebnisse der Cox-Regression (HR) für die Gesamtmortalität [50]
Gezeigt ist die HR für einen Anstieg der 1-fachen Standardabweichung (SD, Spalte 2).

Parameter	SD	Roh		Adjustiert	
		HR with 95% CI	p	HR with 95% CI	P
SCI, l/min/m ²	0,70	0,78 (0,58;1,03)	0,0900	1,03 (0,74;1,43)	0,8456
CBVI, ml/kg	6,29	1,28 (1,00;1,64)	0,0514	1,17 (0,87;1,58)	0,3022
DO ₂ I, ml/min/m ²	121	0,71 (0,52;0,98)	0,0360	1,02 (1,05;1,11)	0,9086
TEDVI, ml/kg	2,54	1,51 (1,15;1,90)	0,0031	1,62 (1,13;2,32)	0,0084
TEF, %	14,86	0,48 (0,32; 0,70)	0,0002	0,57 (0,36;0,91)	0,0194
NT-pro-BNP, pg/ml	14703	1,44 (1,21;1,71)	<0,0001	1,47 (1,22;1,77)	0,0001
Troponin I, µg/l	0,035	1,15 (1,01; 1,30)	0,0343	1,21 (1,03; 1,44)	0,0247
OH, l	1,66	1,40 (1,12; 1,75)	0,0031	1,48 (1,13; 1,93)	0,0046

Abkürzungen: HR, hazard ratio; SCI, systemischer Herzindex; CBVI, zentraler Blutvolumenindex; DO₂I, Sauerstoffangebotsindex; TEDVI, totaler enddiastolischer Volumenindex; TEF, totale Ejektionsfraktion; OH, Überwässerung.

Erklärung: hazard ratio mit 95% Konfidenzintervall für den Anstieg bei einer Standardabweichung vom jeweiligen Parameter. Die Berechnungen beziehen sich auf die Werte zu Beginn der Dialyse.

Die Cox-Regression erbrachte, dass TEDVI und TEF starke und unabhängige Prädiktoren für die Mortalität waren, wohingegen die Parameter SCI und DO₂I ein nicht signifikantes Ergebnis ergaben (Tab. 3-20). Die Berechnung der Cox-Regressionen des kardialen Biomarkers NT-pro BNP und der OH zu Beginn der

Dialyse zeigten eine signifikant erhöhte unadjustierte und adjustierte hazard ratio und konnten im Gegensatz zum CBVI als unabhängige Prädiktoren für die Mortalität eingestuft werden.

Die folgende Tabelle 3-21 ist ausschließlich auf die kardiovaskuläre Mortalität bezogen. Trotz der niedrigen Anzahl an kardiovaskulär verstorbenen Patienten waren die Ergebnisse der Cox-Regression bezogen auf die kardiovaskulären Todesfälle als Endpunkt robust.

Es zeigt sich das TEF und TEDVI, sowie eine Überwässerung zu Beginn der Dialyse und die erhöhten kardialen Biomarker, als unabhängige Prädiktoren für die kardiovaskuläre Mortalität gelten.

Tab. 3-21 Ergebnisse der Cox-Regressionen (HR) für die kardiovaskuläre Mortalität

Gezeigt ist die HR für einen Anstieg der 1-fachen Standardabweichung (SD, Spalte 2).

Parameter	SD	Roh		adjustiert	
		HR with 95% CI	p	HR with 95% CI	p
SCI, l/min/m ²	0,70	0,72 (0,44;1,17)	0,1843	0,87 (0,51;1,48)	0,6035
CBVI, ml/kg	6,29	1,21 (0,80;1,81)	0,3646	0,98 (0,60;1,59)	0,9219
DO ₂ I, ml/min/m ²	121	0,67 (0,40;1,16)	0,1534	0,81 (0,42;1,53)	0,5116
TEDVI, ml/kg	2,54	1,90 (1,23;2,94)	0,0040	3,14 (1,57;6,29)	0,0012
TEF, %	14,86	0,33 (0,17;0,60)	0,0014	0,45 (0,20;1,04)	0,0626
NT-pro-BNP, pg/ml	14703	1,90 (1,45;2,48)	<0,0001	2,05 (1,47;2,86)	<0,0001
Troponin I, µg/l	0,035	1,14 (0,94;1,38)	0,1980	1,26 (0,96;1,67)	0,1012
OH, l	1,66	1,68 (1,19;2,37)	0,0030	2,01 (1,24; 3,28)	0,0048

Abkürzungen: HR, hazard ratio; SCI, systemischer Herzindex; CBVI, zentraler Blutvolumenindex; DO₂I, Sauerstoffangebotsindex; TEDVI, totaler enddiastolischer Volumenindex; TEF, totale Ejektionsfraktion; OH, Überwässerung.

Erklärung: hazard ratio mit 95% Konfidenzintervall für den Anstieg bei einer Standardabweichung vom jeweiligen Parameter. Die Berechnungen beziehen sich auf die Werte zu Beginn der Dialyse.

4. Diskussion

Dies ist die erste klinische Studie, die hämodynamische Messungen zu Beginn und am Ende der Dialyse bei einer hohen Anzahl an Patienten (n= 215) durchführte. Dadurch können Aussagen zum Verhalten dieser Parameter während der Dialyse und deren prognostische Relevanz getroffen werden.

4.1 Volumenhaushalt bei Dialysepatienten, Auswirkung auf die Hämodynamik, Morbidität und Mortalität

Für die Betrachtung des Volumenhaushalts wurden die Messergebnisse der Parameter OH (aus der BCM Messung), der CBVI und den TEDVI (aus den Transonic Messungen) und das NT-pro BNP aus den Blutproben herangezogen. Zwischen den zu Beginn der Dialyse gemessenen Parametern CBVI, OH, SCI und NT-pro BNP bestand eine signifikante Korrelation. Die höchsten Korrelationen bestanden zwischen dem TEDVI und dem CBVI und OH. Es konnte keine Korrelation zwischen dem systolischen Blutdruck und der Überwässerung (OH, CBVI) festgestellt werden. Dies deckt sich mit anderen Studien [51].

Die durch das BCM Gerät gemessene Überwässerung betrug bei den Verstorbenen im Median 2,5 l und bei den Überlebenden 1,6 l. Die CBVI Messungen ergaben ebenfalls bei den Verstorbenen einen erhöhten Wert (Median 16,2 ml/kg) im Gegensatz zu den Überlebenden (Median 14,7ml/kg). Bei 34 (16%) Patienten wurde ein CBVI >20ml/kg zu Beginn der Dialyse gemessen, welcher auf einen Flüssigkeitsüberschuss im Bereich des Herzens, der Lunge und der großen Gefäße hindeutet. Insgesamt zeigte sich bei den verstorbenen Patienten ein signifikant erhöhter Grad an Überwässerung, in Form eines erhöhten OH, CBVI, TEDVI und NT-pro BNP. Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen anderer Studien. Dort zeigte sich, dass Dialysepatienten mit einer Überwässerung von > 15% ECW ein höheres Sterberisiko aufweisen [52].

Trotz der erhöhten Überwässerungsparameter bei den Verstorbenen, gab es im Zwei-Gruppen-Vergleich keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Ultra-

filtration pro KOF zwischen den Verstorbenen und Überlebenden. Dies deutet, in Zusammenschau mit den erhöhten OH und NT-pro BNP Werten, auf eine chronische Überwässerung mit Schädigung der Herzleistung hin. Die Verstorbenen erreichten ihr Trockengewicht mit einem Flüssigkeitsüberschuss im Median von +0,3 l (-0,55; 1,3) nicht, wohingegen die Überlebenden im Median ein Trockengewicht von -0,2 l (-1,4;0,9) erreichten ($p=0,0068$).

Dies könnte daraufhin deuten, dass bereits kleine Abweichungen vom Trockengewicht prognostisch relevant sind. Eine Erhöhung der Ultrafiltration, um das Trockengewicht zu erreichen, kann nicht generell empfohlen werden. Wichtig ist, dass die UF pro Zeit d.h. die UF-Rate angepasst wird. In der Studie von Kim et al. wurde gezeigt, dass eine hohe Ultrafiltrationsrate ($> 10\text{ml/h/kg}$) mit der Gefahr einer Erhöhung des Volumenindex des linken Vorhofs (LAVI) einhergeht und somit mit einem linksatrialen remodelling und einer erhöhten Mortalität [53]. Ebenfalls konnte in der Studie von Flythe et al nachgewiesen werden, dass die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität ab einer UF von $> 10\text{ml/h/kg}$ ansteigt [54]. Des Weiteren kann es bei einer hohen Ultrafiltrationsrate zu Hypotension und somit zu einer myokardialen Ischämie, myokardialem remodelling mit LVH kommen [55,56].

Im Verlauf einer Dialysetherapie fielen der CBVI und TEDVI signifikant ab. Dieser CBVI Abfall korrelierte nicht mit den unerwünschten Ereignissen während einer Dialysesitzung und ebenfalls nicht mit dem systolischen Blutdruckabfall ($r=0,07$; n.s.). Lediglich die Ultrafiltration pro Körperoberfläche korrelierte schwach mit den unerwünschten Ereignissen an der Dialyse ($r=0,1805$; $p=0,01$). Ebenfalls korrelierte die UF/KOF invers mit dem delta CBVI ($r=-0,2157$; $p=0,0015$), dem delta CI bzw. SCI ($r=-0,3370$; $p < 0,0001$ bzw. $r=-0,3163$; $p < 0,0001$) und dem delta TEDVI ($r=-0,2197$; $p= 0,04$). Ein hoher Volumenentzug während der Dialysesitzung zieht somit eine Veränderung des Blutvolumens, des Herzindex und der enddiastolischen Füllung der Herzhöhlen nach sich. Dies deutet daraufhin, dass eine hohe Ultrafiltration zu einer erniedrigten kardialen Vorlast mit entsprechend abfallendem CBVI und TEDVI während der Dialyse führt.

Die COX Regression ergab dass das NT- pro BNP, TEDVI und das OH als unabhängige Prädiktoren für die Mortalität gelten. Das CBVI ergab ein nicht signifikantes Ergebnis.

4.2 Einfluss der AV - Fistel auf die Hämodynamik

In dieser Studie beschäftigten wir uns vorwiegend mit den Auswirkungen der AV-Fistel auf die Hämodynamik und weniger mit Komplikationen, wie Stenosen, Infektionen oder einem Shuntverschluss. Diverse Autoren beschrieben eine Assoziation zwischen dem Shuntfluss und der linksventrikulären Hypertrophie [57–59], dem high output failure [60,61], der Exazerbation einer KHK [62] und somit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität.

In mehreren Studien konnte ein Unterschied bezüglich des Shuntvolumens bei Ober- und Unterarmfisteln festgestellt werden [63,64]. In unserer Studie gab es hingegen nur einen geringfügigen Unterschied zwischen den medianen Shuntflüssen bei Ober- und Unterarmfisteln (AF 0,96 l/min bzw. AF 1,1 l/min).

Basile et al beschrieben, dass vor allem Patienten mit einem Shuntfluss >2 l/min von einem high output failure und einer Herzinsuffizienz betroffen seien [63,65]. Ein Shuntfluss von > 2 l/min wurde in unserer Studie bei 18 (8%) Patienten registriert. Dabei zeigte sich im Zwei-Gruppen-Vergleich kein Unterschied zwischen den Shuntvolumina bei den Verstorbenen und Überlebenden. Dies ließ sich auch in einer ROC Analyse mit einer AUC von 0,552 und einem nicht signifikanten p-Wert bestätigen.

In Studien konnte durch Messungen des CO vor Anlage und nach Anlage einer AV-Fistel eine Steigerung des CO und des AF im Verlauf festgestellt werden. Die Steigerung des AF wird durch die Steigerung des CO erklärt. Nach der Anlage der AV-Fistel kommt es zu einem Abfall des PR, einer Abnahme des zentralen und peripheren Drucks, einer Steigerung des sympathischen Nervensystems mit nachfolgender Steigerung der Herzfrequenz, des Schlagvolumens und der Inotropie [63,66,67]. In unserer Studie konnten wir eine hohe signifikante

Korrelation zwischen dem AF und dem CI bzw. CO, aber nicht dem SCI feststellen. Ebenfalls konnten wir eine hohe signifikante negative Korrelation zwischen dem PR und dem AF bzw. CI und CO bestätigen.

Da wir nicht vor der Anlage der AV-Fistel das Herzzeitvolumen gemessen hatten, können wir lediglich die Werte nach Anlage betrachten und somit ist es erschwert eine Aussage darüber zu treffen, welche der beiden Parameter (AF, CO) ursächlich für die Veränderungen ist. Unsere Ergebnisse, in Zusammenschau mit der zuvor erwähnten Studie, deuten daraufhin, dass es durch die Anlage der AV-Fistel zu einer Steigerung des CO bzw. CI kommt.

In weiteren Studien konnte eine Steigerung des Blutvolumens mit einer Steigerung des atrial natriuretic peptide und brain natriuretic peptide [57,68], sowie einer Steigerung des linksventrikulären enddiastolischen Volumens, nach Anlage einer AV-Fistel, beobachtet werden. Wir konnten keine signifikante Korrelation des Shuntvolumens mit dem NT-pro BNP oder dem TEDVI und dem CBVI nachweisen. Allerdings konnte bei alleiniger Betrachtung der Patientengruppe mit einem Shuntfluss von $\geq 2\text{l/min}$ ($n=18$) ein im Median erhöhter CBVI von 16,45 (13,3;22,6) ml/kg festgestellt werden. Bei dieser Patientengruppe korreliert der CBVI mit dem Shuntfluss signifikant ($r= 0,5974$; $p=0,0088$).

Valek et al beschreiben in ihrer Studie einen nicht signifikanten Anstieg der linksventrikulären Füllung bei einem Shuntfluss zwischen 400 und 800ml/min [65]. In diesem Bereich lagen 54 (25%) unserer Patienten. Dies deutet in Zusammenschau mit der nicht signifikanten Korrelation des AF mit den TEDVI und den kardialen Biomarkern daraufhin, dass bei einem Shuntfluss unter 800ml/min keine signifikanten Veränderungen der Herzleistung zu erwarten sind.

Durch unsere Messungen zu Beginn und am Ende der Dialyse konnten wir das Verhalten des Shuntvolumens in Bezug auf das Herzzeitvolumen analysieren. Pandeya et al beschrieben einen Abfall des CO während der Dialyse mit einer Verschiebung des AF/CO-Quotienten hin zu höheren Werten [27]. Dies konnten wir bestätigen. Bei einem nahezu gleichbleibenden Shuntfluss kam es zu einem

signifikanten Abfall des CO während der Dialyse und somit zu einer Veränderung des AF/CO-Quotient hin zu höheren Werten. Zu Beginn der Dialyse hatten 34 (16%) Patienten und am Ende hatten 45 (21%) Patienten ein AF/CO-Quotienten von > 30%.

Interessanterweise ergab die Berechnung der Kaplan- Meier- Kurven für die Gesamtmortalität für den AF/CO-Quotienten in Tertilen sowohl bei den Werten zu Beginn, als auch am Ende ein nicht signifikantes Ergebnis. Auch die ROC-Analyse des AF/CO-Quotienten ergab ein nicht signifikantes Ergebnis. Im Zwei-Gruppen-Vergleich konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Verstorbenen und Überlebenden bezüglich des AF/CO-Quotienten festgestellt werden. Dies deutet daraufhin, dass es zwar zu signifikanten Änderungen des AF/CO-Quotienten während der Hämodialysesitzung kommt, diese aber keine Auswirkung auf die Mortalität hat.

4.3 Routineüberwachung bei Hämodialyse

In der Betreuungsroutine erfolgt die hämodynamische Überwachung der Dialysepatienten durch die klinische Beobachtung und Messungen der Basiskreislaufparameter wie Blutdruck und Puls. Das Blutdruckverhalten ist dabei sowohl für den Verlauf einer einzelnen Dialysesitzung, als auch im Langzeitverlauf für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität relevant. So ist z. Bsp. seit Längerem eine U-förmige Beziehung zwischen prädialytisch systolischen Blutdruckwerten unter 120 mmHg und respektive über 159 mmHg und dem Risiko für einen Tod aus kardiovaskulärer Ursache bekannt [69].

Diesen Zusammenhang konnten wir in unserer Untersuchung gut übereinstimmend bestätigen. So hatte die Patientengruppe mit einem systolischen RR zu Beginn der Dialyse zwischen 118 und 152 mmHg einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der Gruppe mit einem systolischen Blutdruck von <117mmHg bzw. >153 mmHg (Kaplan - Meier- Kurve, logrank $p=0,0123$).

Entgegen der Bedeutung der Blutdruckwerte für den Langzeitverlauf konnten wir in unserer Studie keine wesentliche Vorhersagekraft dieses Kreislaufparameters für unerwünschte Ereignissen während der Dialysen feststellen. So zeigte weder der systolische Blutdruck zu Beginn, noch die Veränderung des systolischen Blutdruckes während der Dialyse eine diesbezügliche Prognoserelevanz.

Es korrelierte lediglich der systolische Blutdruck am Ende einer HD mit stattgehabten unerwünschten Ereignissen während einer HD in einem schwachen Ausmaß. Dies liegt sicherlich auch an der Dokumentation des Blutdruckes. Den Patienten wurde regulär stündlich der Blutdruck gemessen und dokumentiert. Bei Symptomen, wie Unwohlsein oder Übelkeit, wurden zusätzliche Messungen durchgeführt. Eine Studie zeigte, dass intradialytische Blutdruckabfälle nicht mit Symptomen einhergehen müssen [70], diese asymptomatischen RR-Abfälle wurden somit nicht in unserer klinischen Studie erfasst.

Entgegen der Studie von Shoji et al [71] hatte in unserer Studie der signifikante systolische RR Abfall ($> 20\text{mmHg}$ systolisch, bzw. $> 10\%$ MAP Abfall) während der Dialyse keinen Einfluss auf die Mortalität.

Der systolische Blutdruck korrelierte nur sehr gering mit dem (systemischen) Herzindex, sowie dem TEF und TEDVI. Ebenso konnte keine Korrelation zwischen der Veränderung des systolischen Blutdrucks und der Veränderung dieser Parameter während der Dialysesitzung festgestellt werden. Daraus lässt sich schließen, dass der systolische Blutdruck, der routinemäßig als Basiskreislaufparameter verwandt wird, keinen Rückschluss auf Kenngrößen der Herzleistung wie den Herzindex zulässt.

4.4 Herzindex und Sauerstoffangebotsindex

Der plötzliche Herztod tritt gehäuft nach der Hämodialysebehandlung nach einem verlängerten Intervall (Wochenende) auf [72]. Dies könnte auf Verände-

rungen der Herzleistung während der Dialyse bzw. auf eine erniedrigte Herzleistung am Ende der Dialyse zurückzuführen sein. Durch die Messungen zu Beginn und am Ende der Dialyse war es uns möglich den Verlauf, sowie die einzelnen Werte mit dem Überleben zu korrelieren.

Ein Herzindex (CI) von $> 4\text{l/min/m}^2$ oder $< 2\text{l/min/m}^2$ zu Beginn der Dialyse konnte bei 17 (8%) Patienten dokumentiert werden. Im Verlauf der Dialyse kam es zu einem signifikanten Abfall des CI, bei annähernd gleichbleibendem Shuntvolumen und einer nicht signifikanten Änderung des peripheren Widerstandes und des Pulses. Bei fehlendem Anstieg des Pulses und Abfall des Schlagvolumens kam es zu keiner Kompensation des Herzzeitvolumens. Dies war jedoch nicht auf eine β -Rezeptoren-Blocker-Einnahme zurückzuführen.

Der systemische Herzindex fiel ebenfalls im Verlauf der Dialyse signifikant (10,5%) ab, so dass am Ende der Dialyse 99 (46%) Patienten einen SCI von $< 2\text{l/min/m}^2$ aufwiesen, der in der Intensivmedizin als low-cardiac-output beschrieben wird.

In unserer Studie konnten wir keinen Zusammenhang zwischen dem Abfall des CI und den unerwünschten Ereignissen an der Dialyse nachweisen. Lediglich bei einem CI Abfall von $> 45\%$ zeigten sich im Median 2,5 (2;6) unerwünschte Ereignisse in den 3 Monaten vor der Messung. Im Gegensatz hierzu zeigten die Patienten ohne CI Abfall bzw. mit CI Anstieg im Median nur 1 (0; 3,25) unerwünschtes Ereignis im selben Zeitraum. Dies könnte daraufhin deuten, dass erst ein stärkerer Abfall des CI (zum Beispiel durch kürzere HD Zeiten und hohe Ultrafiltration) zu vermehrten unerwünschten Ereignissen führt.

Einen signifikanten Abfall des Herzindex beschrieben Buchanan et al in ihrer MR-Studie bereits. Der CI-Abfall ging mit einem myokardialen stunning und Wandbewegungsstörungen einher [74] und war mit einer erhöhter Mortalität assoziiert [70]. Die Autoren fanden eine Reduktion der myokardialen Perfusion, welche als ein anderer Grund für einen CI Abfall (neben hoher UF und reduziertem Preload) gilt. In dieser Studie zeigte sich kein Unterschied zwischen der Behandlung mittels einer HD und HDF, welches sich mit unseren Daten deckte.

In unserer Studie waren unabhängige Prädiktoren des CI-Abfalls während der Dialyse eine hohe Ultrafiltrationsrate und erhöhtes Alter. Ein erhöhter Grad der Überwässerung und ein hoher peripherer Widerstand zu Beginn der Dialyse waren bezüglich eines CI-Abfalls protektiv. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass ein erhöhter Grad der Überwässerung zu Beginn der Dialyse mit einer erhöhten Gefahr der Mortalität einhergeht (siehe Tab. 3-18). Es werden sicherlich weitere Studien benötigt, um die Beziehung zwischen dem Delta CI, dem myocardial stunning und der Mortalität zu untersuchen. Bisher gibt es nur eine klinische Studie, die eine stündliche Messung des CI und PR während der Dialyse, mittels der Transonic Dilutionsmethode durchgeführt hatte [75].

In unserer Studie erwiesen sich die Änderungen von CI und SCI während der Dialysebehandlung nicht als zuverlässig diskriminierend für die Überlebenschance. Ebenso ergaben die Werte am Ende der Dialyse nicht signifikante Ergebnisse im Zwei-Gruppen-Vergleich und der ROC Analyse. Dies steht im Gegensatz zu den oben erwähnten Ergebnissen von Buchanan et al und könnte daraufhin deuten, dass es sich lediglich um einen kurzen Zustand der hämodynamischen Dekompensation während bzw. nach der Dialyse handelt. Hierfür wären Messungen nach der Dialyse interessant, um zu sehen, zu welchem Zeitpunkt sich die hämodynamischen Parameter den zu Beginn der Dialyse gemessenen Werten annähern.

Eine wichtige Erkenntnis war, dass niedrige SCI- und DO_2I - Werte zu Beginn der Dialyse, im Gegensatz zum Delta dieser Werte, prognostisch relevant sind. Dies gilt allerdings nicht für den CI. Der SCI und DO_2I spiegeln die Durchblutung des Körpers besser wider und scheinen somit bessere Parameter zur Einschätzung der Hämodynamik zu sein, als der CI.

In der ROC Analyse für das DO_2I zu Beginn der Dialyse konnte ein cut-off Wert von 295 ml/min/m² (AUC 0,620) und für den SCI ein cut-off Wert von 1,9 l/min/m² (AUC 0,601) ermittelt werden. Diese Werte liegen unter den Referenzwerten, die in der intensivmedizinischen Behandlung verwendet werden [76]. Auch die Kaplan-Meier-Kurven zeigten die niedrigste Überlebenschance für Patienten mit einem $SCI \leq 2$ l/min/m² und die höchste für Patienten mit

einem SCI zwischen 2,1 und 2,5 l/min/m² zu Beginn der Dialyse auf. Dies deutet daraufhin, dass hier eine u-förmige Beziehung besteht. Da allerdings lediglich 18 (8%) Patienten einen CI von >4l/min/m² aufwiesen, konnten wir keine prognostische Relevanz, im Sinne eines high output failure, feststellen.

4.5 Neue hämodynamische Parameter (TEF, TEDVI)

Diese erstmalig evaluierten Parameter stellen wesentlich robustere Marker bezüglich der prognostischen Relevanz dar. Durch die Dilutionsmethode lassen sich diese Parameter schnell und einfach während der Dialyse messen und berechnen. Der Zwei-Gruppen-Vergleich ergab einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der Verstorbenen und Überlebenden bezüglich des TEF und TEDVI zu Beginn der Dialyse. Die Verstorbenen wiesen eine TEF von 41%, wohingegen die Überlebenden eine TEF von 58% im Median aufwiesen. Der TEDVI war bei den Verstorbenen mit 9,35 ml/kg deutlich höher als bei den Überlebenden (Median 7,41ml/kg). Der Unterschied zwischen den Verstorbenen und Überlebenden war beim TEDVI sowohl zu Beginn als auch am Ende der Dialyse signifikant. Es gab keinen signifikanten Unterschied bei dem Delta des TEDVI. Ebenso verhielt es sich bei der TEF. Zoccali et al beschrieben in ihrer klinischen Studie eine Assoziation zwischen der LVH und der diastolischen Dysfunktion [77]. Die LVH stieg innerhalb des Beobachtungszeitraums (1,5 Jahren) um 7% an und ging mit einer erhöhten Mortalität und kardiovaskulären Ereignissen einher. Die Autoren beschrieben eine gleichbleibende EF bei steigender LVH innerhalb ihres Nachbeobachtungszeitraums [77].

In unserer Studie ergab die TEF die höchste AUC bei den ROC-Analysen und einen cut-off Wert von > 50,4%. Die TEF stellte sich als der stärkste Marker für einen Anstieg der Mortalität dar, gefolgt von dem TEDVI. Die Messung des TEF mittels Dilutionsmethode (Transonic) erscheint dabei genauso exakt wie die Messung der EF mittels MR. In der großen Multicenterstudie von Klem et al zeigte sich ebenfalls eine erhöhte Mortalität bei einer LVEF <50% [78] in der

ROC Analyse, wie in unserer klinischen Studie. In einer MR Studie korrelierte die linksventrikuläre EF moderat mit der rechtsventrikulären EF ($r=0,4$; $p<0,001$) und eine beachtlichen Anzahl an Patienten (37%) hatten einen erniedrigte LVEF von $< 35\%$ mit erhaltener rechtsventrikulärer EF und umgekehrt (56% der Patienten) [79]. Die TEF kann nicht zwischen einer rechts- oder linksventrikulären Dysfunktion unterscheiden. Er spiegelt die Kombination beider EF wider, wodurch seine exzellente prognostische Relevanz erklärt werden kann.

Während der CI, SCI und die TEF die systolische Funktion widerspiegeln, gibt der TEDVI Auskunft über die ventrikuläre Füllung während der Diastole, dies zeigt sich auch im Abfall des TEDVI in Abhängigkeit von der Ultrafiltration. Ein erhöhter TEDVI und CBVI zu Beginn der Dialyse waren mit einer erhöhten Mortalität und einer Stauungslunge verbunden. Ein erhöhtes TEDVI von $> 10\text{ml/kg}$ wiesen 21 (26%) Patienten auf. Die Parameter der Überwässerung (OH, CBVI) und die kardialen Biomarker (NT-pro BNP, Troponin I) korrelierten mit dem TEDVI. Der TEDVI ähnelt dem Parameter left-ventricular enddiastolic pressure (LVEDP), der ebenfalls die ventrikuläre Füllung anzeigt und mit einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit linksventrikulärer Störung einhergeht [80].

Die TEF korrelierte negativ mit dem Alter, dem Troponin I und dem NT-pro BNP. Eine signifikante Veränderung der TEF im Verlauf der Dialyse konnte nicht festgestellt werden. Dies ist besonders im Hinblick darauf interessant, dass die TEF eine Veränderung der Wandbewegung des Herzens widerspiegeln müsste. Lediglich 10% der Patienten hatten eine Reduktion der TEF von mehr als 13%. Eine signifikante Korrelation zwischen dem TEF oder TEDVI und dem systolischen RR konnte nicht aufgezeigt werden. Dies unterstreicht nochmals die unzureichende Kontrolle der hämodynamischen Veränderungen mittels der alleinigen RR Messung.

4.6 Limitationen der Studie

Die Daten dieser Studie gelten nur für Patienten mit einer AV - Fistel oder PTFE/ Gore- Shuntanlage, aber nicht für Patienten mit einem Dialysekatheter,

die nicht eingeschlossen werden konnten. Da Patienten mit einer bekannten Herzinsuffizienz häufiger mit einem Vorhofkatheter dialysieren, ist eine Verzerrung der Ergebnisse anzunehmen.

In unserer klinischen Studie haben wir zu Beginn und am Ende der Dialyse die hämodynamischen Parameter gemessen. Es wäre wichtig die Variabilität während der Dialyse zu erfassen und zu kontrollieren ob es einen Zusammenhang mit klinischen Endpunkten gibt. Sicherlich wäre es auch interessant zu wissen, ab welchem Zeitpunkt sich der SCI und der TEDVI nach der Dialyse an seinen Ausgangswert annähert.

Wir konnten keine Zusammenhänge zwischen den unerwünschten Ereignissen (z. Bsp. RR-Abfall, Synkope) und dem Abfall des CI bzw. SCI während der Dialyse feststellen. Dies kann auch an der lediglich stündlichen Messung des systolischen RR und der Dokumentation der unerwünschten Ereignisse liegen.

Hämodynamische Messungen können bei einem individuellen HD Patienten die kardiale Leistung und damit auch die Kompensation des Shuntvolumens (AF/CO oder SCI) darstellen. Überraschenderweise konnten wir keinen Nachweis über ein high output failure bei Patienten mit einem hohen AF (hoher AF/CO-Quotient) feststellen. Dies kann an der niedrigen Anzahl an Patienten mit einem erhöhten Shuntvolumen liegen ($\geq 2\text{l/min}$ bei $n= 18$; 8%). Desweiteren korrelierte ein hoher Shuntfluss nicht mit den prognostisch relevanten Parametern TEF und den kardialen Biomarkern. Es scheint so, dass ein Shuntfluss von 1l/min von dem meisten HD-Patienten gut kompensiert wird.

5. Zusammenfassung

Die Messung des Shuntflusses (AF) und des Herzzeitvolumens (CO) mittels Ultraschall-Dilution während einer Hämodialyse kann zur Erkennung von Patienten mit einem zu hohen Shuntfluss und/oder einer kardialen Einschränkung eingesetzt werden. Daten hierzu sind bei einem großen Patientenkollektiv nicht vorhanden und die prognostische Wertigkeit dieser Parameter ist unklar.

In dieser prospektiven Querschnittstudie wurden AF und CO zu Beginn und am Ende der Hämodialyse in einer großen Kohorte von n=215 stabilen HD-Patienten mittels des Transonic HD03-Monitors erfasst und weitere Parameter (CI, SCI, DO₂I, PR, CBVI) berechnet. Bei einer Subgruppe (n=82) Patienten konnte durch die Dilutionskurven der CO-Messungen weitere Parameter (TEF, TEDVI) bestimmt werden. Die Ergebnisse wurden mit den klinischen Parametern, den Ergebnissen der Bioimpedanzmessung und den kardialen Biomarkern korreliert.

Der mediane CI, CBVI und AF lag zu Beginn der HD bei 2,77 l/min/m² (Interquartilbereich: 2,36; 3,37), 15 (14,5; 15,7) ml/kg und 980 (740; 1385) ml/min. Am Ende der Dialyse fiel der CI auf 2,57 l/min/m² (2,2; 2,97; p<0,0001) ab, während der periphere Widerstand nur unwesentlich anstieg. Der mediane Blutdruck fiel von 134/66 auf 126/62 mm Hg ab (p<0,0001). Unabhängige Prädiktoren des CI Abfalls während der Dialyse waren ein hohes Alter und eine hohe Ultrafiltration. Ein erhöhter Grad der Überwässerung, ein hoher peripherer Widerstand und Shuntfluss zu Beginn der Dialyse waren protektiv.

Die Parameter wurden nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 963 Tagen (572; 985) mit dem Überleben korreliert. Die Parameter TEF (AUC 0,77; p<0,0001) und TEDVI (AUC 0,72; p=0,0002) zeigten eine signifikante Korrelation mit der Gesamtmortalität.

Zusammenfassend zeigt diese Arbeit, dass die Messung der hämodynamischen Parameter für chronische HD Patienten von prognostischer Relevanz ist. Vor allem die neuartigen Parameter TEDVI und TEF unterstreichen die enorme Bedeutung einer eingeschränkten systolischen kardialen Funktion für das Überleben von HD-Patienten.

VI. Literaturverzeichnis

- [1] Herold G et al. Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Köln: Herold; 2013.
- [2] Deutsche Gesellschaft für Nephrologie. Daten und Fakten zu Niere und zu Nierenersatzverfahren. [July 12, 2017]; Available from: <http://www.dgfn.eu/presse/downloadbereich/daten-und-fakten-zur-nephrologie.html>.
- [3] Frei U S-HH-J. Nierenersatztherapie in Deutschland, Quasi Niere: Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006/2007 2008:5–6.
- [4] Deutsche Gesellschaft für Nephrologie. Dialyse; Available from: <http://www.dgfn.eu/presse/downloadbereich/dialyse.html>.
- [5] Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig J, Fraenkel MB, Harris A, Johnson DW, Kesselhut J, Li JJ, Luxton G, Pilmore A, Tiller DJ, Harris DC, Pollock CA, Study IDEAL. A Randomized, Controlled Trial of Early versus Late Initiation of Dialysis. *NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE* 2010;363(7):609–19.
- [6] Levin A RM. 2006 updates clinical practice guidelines and recommendations. *National Kidney Foundation*;2006:16-27; 22-30.
- [7] Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V. *J. Am. Soc. Nephrol*;1993(4):1205–13.
- [8] Limbach HG. Kt/V bei Hämodialyse nach Daugirdas. [July 12, 2017]; Available from: http://www.labor-limbach.de/Dialysedosis_K_t_V.366.0.html.
- [9] Eurotransplant. Statistic report 2016. [July 12, 2017]; Available from: http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=overview&search_organ=kidney&search_region=Germany&search_period=2016&search_text=9023.
- [10] Deutsche Gesellschaft für Nephrologie. Kardiovaskuläre Komplikationen bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung: Mediasklerose, Sekundärer Hyperparathyreoidismus, Entzündung und Anämie. [July 12, 2017]; Available from: <http://www.dgfn.eu/presse/downloadbereich/kardiovaskulaere-komplikationen-bei-chronischer-nierenerkrankung.html>.
- [11] Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dijk PC, Tomas LM J, Ansell D, Collart F, Finne P, Heaf JG, Meester J, Wetzels JF M, Rosendaal FR, Dekker FW. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA* 2009;302(16):1782–9.
- [12] Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giaccone G, Cataliotti A, Seminara G, Stancanelli B, Malatino LS. Prognostic value of echocardiographic indicators of left ventricular systolic function in asymptomatic dialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology JASN* 2004;15(4):1029–37.
- [13] Yamada S, Ishii H, Takahashi H, Aoyama T, Morita Y, Kasuga H, Kimura K, Ito Y, Takahashi R, Toriyama T, Yasuda Y, Kamiya H, Yuzawa Y, Maruyama S, Matsuo S, Matsubar T, Murohara T. Prognostic value of reduced left ventricular ejection fraction at start of hemodialysis therapy on cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(10):1793–8.

- [14] Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Díez J, Hart RG, Eckardt K-U, Kasiske B, McCullough PA, Passman RS, DeLoach SS, Pun PH, Ritz E. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney international* 2011;80(6):572–86.
- [15] Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(5 Suppl 3):S112-9.
- [16] Artunc F, Nowak A, Muller C, Peter A, Heyne N, Häring H-U, Friedrich B. Mortality prediction using modern peptide biomarkers in hemodialysis patients--a comparative analysis. *Kidney Blood Press Res* 2014;39(6):563–72.
- [17] Artunc F, Mueller C, Breidthardt T, Twerenbold R, Peter A, Thamer C, Weyrich P, Haering H-U, Friedrich B. Sensitive troponins--which suits better for hemodialysis patients? Associated factors and prediction of mortality. *PLoS One* 2012;7(10):e47610.
- [18] Foley RN. Clinical epidemiology of cardiac disease in dialysis patients: left ventricular hypertrophy, ischemic heart disease, and cardiac failure. *Semin Dial* 2003;16(2):111–7.
- [19] Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, Hurwicz BJ. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE* 1966;275(20):1089–92.
- [20] Röder T. Dialyseshunt. [July 12, 2017]; Available from: http://www.dialyseshunt.com/index_Gefaesszugang.html.
- [21] Roy-Chaudhury P, Sukhatme VP, Cheung AK. Hemodialysis vascular access dysfunction: A cellular and molecular viewpoint. *Journal of the American Society of Nephrology JASN* 2006;17(4):1112–27.
- [22] Ponce P, Cruz J, Ferreira A, Oliveira C, Vinhas J, Silva G et al. A prospective study on incidence of bacterial infections in portuguese dialysis units. *Nephron Clin Pract* 2007;107(4):c133-8.
- [23] Ravani P, Palmer SC, Oliver MJ, Quinn RR, MacRae JM, Tai DJ, Pannu NI, Thomas C, Hemmelgarn BR, Craig JC, Manns B, Tonelli M, Strippoli GFM, James MT. Associations between hemodialysis access type and clinical outcomes: a systematic review. *Journal of the American Society of Nephrology JASN* 2013;24(3):465–73.
- [24] Herget-Rosenthal S, Quellmann T, Linden C, Hollenbeck M, Jankowski V, Kribben A. How does late nephrological co-management impact chronic kidney disease? – An observational study. *Int J Clin Pract*;2010:1784–92.
- [25] Basile C, Vernaglione L, Casucci F, Libutti P, Lisi P, Rossi L, Vigo V, Lomonte C. The impact of haemodialysis arteriovenous fistula on haemodynamic parameters of the cardiovascular system. *Clin Kidney J* 2016;9(5):729–34.
- [26] National Kidney Foundation (KDOQI). Vascular access- Clinical Practice Guidelines and Recommendations 2006.
- [27] Pandeya S LRM. The relationship between cardiac output and access flow during hemodialysis. *ASAIO J* 1999;45(3):135–8.
- [28] Kubale R, Walker G, Jung EM, Clevert D-A, Bucker A. Dialyseshunt: Möglichkeiten der Gefasssonographie. *Radiologe* 2009;49(11):1048–57.
- [29] Hollenbeck M. Sonografie. *Nephrologe* 2009 2009(4):42–52.

- [30] Wijnen E, van der Sande FM, Kooman JP, deGraaf T, Tordoir JHM, Leunissen KML, Schneditz D. Measurement of hemodialysis vascular access flow using extracorporeal temperature gradients. *Kidney international* 2007;72(6):736–41.
- [31] Yarar D, Cheung AK, Sakiewicz P, Lindsay RM, Paganini EP, Steuer RR, Leypoldt JK. Ultrafiltration method for measuring vascular access flow rates during hemodialysis. *Kidney international* 1999;56(3):1129–35.
- [32] Krivitski N. Accuracy of dilution techniques for access flow measurement during hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1998;31(3):502–8.
- [33] Krivitski N. Best practice - vascular access surveillance cont. [July 12, 2017]; Available from: <https://www.transonic.com/resources/vascular-access/best-practice-vascular-access-surveillance/>.
- [34] Krivitski N. Theory and validation of access flow measurement by dilution technique during hemodialysis. *Kidney international* 1995;48(1):244–50.
- [35] Klinker R, Pape H-C, Kurtz A, Silbernagel S. *Physiologie*. 6th ed. Thieme; 1994.
- [36] Givertz MM HA. high-output heart failure. [July 12, 2017]; Available from: <http://www.uptodate.com/contents/high-output-heart-failure>.
- [37] Huntsman LL, Stewart DK, Barnes SR, Franklin SB, Colocousis JS, Hessel EA. Noninvasive Doppler determination of cardiac output in man. Clinical validation. *Circulation* 1983;67(3):593–602.
- [38] Krivitski N DTA. Cardiac output and central blood volume during hemodialysis: methodology. *Adv Ren Replace Ther* 1999;6(3):225–32.
- [39] Besarab A, Lubkowski T, Vu A, Aslam A, Frinak S. Effects of systemic hemodynamics on flow within vascular accesses used for hemodialysis. *ASAIO J* 2001;47(5):501–6.
- [40] Krivitski N. Best practice: cardiac function cont.:1–2.
- [41] Kisloukhine VV, Dean DA. Validation of a novel ultrasound dilution method to measure cardiac output during hemodialysis. *ASAIO J* 1996;42(5):M906-7.
- [42] Nikiforov YV, Kisluchine VV, Chaus NI. Validation of a new method to measure cardiac output during extracorporeal detoxification. *ASAIO J* 1996;42(5):M903-5.
- [43] Wabel P, Jirka T, Ponce P, Moissl U, Chamney P, Velasco N, Zaluska W, Wizemann V. Accuracy of bioimpedance spectroscopy (BIS) to detect fluid status changes in hemodialysis patients.
- [44] Fresenius Medical Care Deutschland GmbH. BCM - Body Composition Monitor: Physiologische Modelle. [July 12, 2017]; Available from: <http://www.bcm-fresenius.de/21.htm>.
- [45] Fresenius Medical Care. Durchführung BCM Messung. [July 12, 2017]; Available from: <http://www.bcm-fresenius.de/9.htm>.
- [46] Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area 1987(317):1098–9.
- [47] Krivitski N. Transonic HD03 Monitor. [July 12, 2017]; Available from: <https://www.transonic.com/applications/hemodialysis-vascular-access/hemodialysis/product/hd03-hemodialysis-monitor/>.
- [48] Krivitski N, Kislukhin V, Thuramalla NV. Theory and in vitro validation of a new extracorporeal arteriovenous loop approach for hemodynamic assessment in pediatric and neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9(4):423–8.
- [49] Krivitski N. Blood volume measurement calculations:1.

- [50] Haag S, Friedrich B, Peter A, Häring HU, Heyne N, Artunc F. Systemic haemodynamics in haemodialysis: intradialytic changes and prognostic significance. [May 10, 2018]; Available from: <https://academic.oup.com/ndt/advance-article/doi/10.1093/ndt/gfy041/4953788>.
- [51] Antlanger M, Hecking M, Haidinger M, Werzowa J, Kovarik J J, Paul G, Eigner M, Bonderman D, Hörl WH, Säemann MD. Fluid overload in hemodialysis patients: a cross-sectional study to determine its association with cardiac biomarkers and nutritional status. *BMC Nephrol* 2013;14:266.
- [52] Wizemann V, Wabel P, Chamney P, Zaluska W, Moissl U, Rode C, Malecka-Masalska T, Marcelli D. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(5):1574–9.
- [53] Kim J-K, Song YR, Park GH, Kim HJ, Kim SG. Impact of rapid ultrafiltration rate on changes in the echocardiographic left atrial volume index in patients undergoing haemodialysis: a longitudinal observational study. *BMJ Open* 2017;7(2):e013990.
- [54] Flythe JE, Kimmel SE, Brunelli SM. Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality. *Kidney international* 2011;79(2):250–7.
- [55] Agarwal R, Alborzi P, Satayan S, Light RP. Dry-Weight Reduction in Hypertensive Hemodialysis Patients (DRIP) A Randomized, Controlled Trial. *HYPERTENSION* 2009;53(3):500-NIL_23.
- [56] Abreo AP, Chertow G M, Dalrymple L S, Kaysen G A, Johansen K L. Association of bioimpedance spectroscopy-based volume estimation with postdialysis hypotension in patients receiving hemodialysis. *Hemodial Int* 2015;19(4):536–42.
- [57] Ori Y, Korzets A, Katz M, Erman A, Weinstein T, Malachi T, Gafer U. The contribution of an arteriovenous access for hemodialysis to left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis* 2002;40(4):745–52.
- [58] Unger P, Wissing KM, de Pauw L, Neubauer J, van de Borne P. Reduction of left ventricular diameter and mass after surgical arteriovenous fistula closure in renal transplant recipients. *Transplantation* 2002;74(1):73–9.
- [59] Lima JJ de, Vieira ML, Molnar LJ, Medeiros CJ, Ianhez LE, Krieger EM. Cardiac effects of persistent hemodialysis arteriovenous access in recipients of renal allograft. *Cardiology* 1999;92(4):236–9.
- [60] Murray BM, Rajczak S, Herman A, Leary D. Effect of surgical banding of a high-flow fistula on access flow and cardiac output: intraoperative and long-term measurements. *Am J Kidney Dis* 2004;44(6):1090–6.
- [61] Engelberts I, Tordoir JH, Boon ES, Schreij G. High-output cardiac failure due to excessive shunting in a hemodialysis access fistula: an easily overlooked diagnosis. *Am J Nephrol* 1995;15(4):323–6.
- [62] Mac Rae JM, et al. The Cardiovascular Effects of Arteriovenous Fistulas in Chronic Kidney Disease: A Cause for Concern?, *Seminar in Dialysis* 2006; 19:349-352.
- [63] Basile C, Lomonte C, Vernaglione L, Casucci F, Antonelli M, Losurdo N. The relationship between the flow of arteriovenous fistula and cardiac output in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(1):282–7.

- [64] Beigi AA, Sadeghi AMM, Khosravi AR, Karami M, Masoudpour H. Effects of the arteriovenous fistula on pulmonary artery pressure and cardiac output in patients with chronic renal failure. *J Vasc Access* 2009;10(3):160–6.
- [65] Válek M, Lopot F, Polakovic V. Arteriovenous fistula, blood flow, cardiac output, and left ventricle load in hemodialysis patients. *ASAIO J* 2010;56(3):200–3.
- [66] Korsheed S, Eldehni MT, John SG, Fluck RJ, McIntyre CW. Effects of arteriovenous fistula formation on arterial stiffness and cardiovascular performance and function. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(10):3296–302.
- [67] Guyton AC SK. Compensations of cardiac output and other circulatory functions in areflex dogs with large A-V fistulas. *Am J Physiol* 1961;200:1157–63.
- [68] Iwashima Y, Horio T, Takami Y, Inenaga T, Nishikimi T, Takishita S, Kawano Y. Effects of the creation of arteriovenous fistula for hemodialysis on cardiac function and natriuretic peptide levels in CRF. *Am J Kidney Dis* 2002;40(5):974–82.
- [69] Zager PG, Nikolic J, Brown RH, Campbell MA, Hunt WC, Peterson D, van Stone J, Levey A, Meyer KB, Klag MJ, Johnson HK, Clark E, Sadler JH, Teredesai P. "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc. *Kidney international* 1998;54(2):561–9.
- [70] Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(5):914–20.
- [71] Shoji T, Tsubakihara Y, Fujii M, Imai E. Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney international* 2004;66(3):1212–20.
- [72] Pun PH. The interplay between CKD, sudden cardiac death, and ventricular arrhythmias. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21(6):480–8.
- [73] Rosen IM MS. Oxygen delivery and consumption. [October 15, 2017]; Available from: https://www.uptodate.com/contents/oxygen-delivery-and-consumption?source=search_result&search=oxygen%20delivery&selectedTitle=1~150.
- [74] Buchanan C, Mohammed A, Cox E, Kohler K, Canaud B, Taal MW, Selby NM, Francis S, McIntyre CW. Intradialytic Cardiac Magnetic Resonance Imaging to Assess Cardiovascular Responses in a Short-Term Trial of Hemodiafiltration and Hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology JASN* 2017;28(4):1269–77.
- [75] Tucker T, Nadolzki S, Smith I, Lasseter P, Hamilton T. Unrecognized Deterioration of cardiac function during hemodialysis. *J Am Soc of Nephrol Abstracts* 2002(13):267A.
- [76] Striebel H.W. Operative Intensivmedizin: Sicherheit in der klinischen Praxis; 2014.
- [77] Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giacone G, Stancanelli B, Cataliotti A, Malatino LS. Left ventricular mass monitoring in the follow-up of dialysis patients: Prognostic value of left ventricular hypertrophy progression. *Kidney international* 2004(65):1492–7.
- [78] Klem I, Shah D, White R D, Pennell DJ, van Rossum AC, Regenfus M, Sechtem U, Schwartzmann PR, Hunold P, Croisille P, Parker M, Judd RM, Kim RJ. Prognostic value of routine cardiac magnetic resonance assessment of left ventri-

- cular ejection fraction and myocardial damage: an international, multicenter study. *Circulation cardiovascular imaging* 2011(4):610–9.
- [79] Jimenez-Juan L, Karur GR, Connelly KA, Deva D, Yan RT, Wald RM, Singh S, Leung G, Oikonomou A, Dorian P, Angaran P, Yan AT. Relationship between right and left ventricular function in candidates for implantable cardioverter defibrillator with low left ventricular ejection fraction. *J Arrhythm* 2017;33(2):134–8.
- [80] Bagai A, Armstrong P W, Stebbins A, Mahaffey KW, Hochman JS, Weaver W, Patel MR, Granger C. Prognostic implications of left ventricular end-diastolic pressure during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: Findings from the Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction study. *Am Heart J* 2013;166(5):913–9.

VII. Veröffentlichungen

Ergebnisse dieser Arbeit wurden bereits unter folgenden Titeln veröffentlicht:

Poster:

Messung des Herzindex von Hämodialyse-Patienten und Prädiktoren eines Abfalls während Hämodialyse. Stefanie Haag, Björn Friedrich, Nils Heyne, Ferruh Artunc. Kongress für Nephrologie 2015, 7. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, 12.-15. September 2015, Berlin.

Hemodynamic monitoring of hemodialysis patients and predictors of drop in cardiac index during hemodialysis. Stefanie Haag, Björn Friedrich, Nils Heyne, Ferruh Artunc. Kongress der ERA-EDTA 2016, 53. Jahrestagung der European Renal Association und European Dialysis and Transplant association, 21.-24. Mai 2016, Wien.

Prognostische Signifikanz hämodynamischer Parameter bei Hämodialyse-Patienten. Stefanie Haag, Björn Friedrich, Nils Heyne, Ferruh Artunc. Kongress für Nephrologie 2016, 8. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, 10.-13. September 2016, Berlin.

Prognostic significance of hemodynamic parameters in hemodialysis patients. Ferruh Artunc, Björn Friedrich, Nils Heyne, Stefanie Haag. Renal Week 2016, American Society of Nephrology 16-20. November 2016, Chicago.

Die totale Auswurfraction ist ein neuartiger hämodynamischer Marker mit hoher prognostischer Relevanz bei Hämodialyse-Patienten. Stefanie Haag, Björn Friedrich, Nils Heyne, Ferruh Artunc. Kongress für Nephrologie 2017, 9. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, 14.-17. September 2017, Mannheim.

Zeitschriftenartikel:

Systemic hemodynamics in hemodialysis: intradialytic changes and prognostic significance. Stefanie Haag, Björn Friedrich, Andreas Peter, Hans-Ulrich Häring, Nils Heyne, Ferruh Artunc. NDT, DOI 10.1093/ndt/gfy041, 26. März 2018.

VIII. Anhang

Anhang A Patienteninformation

Anhang B Einverständniserklärung

Anhang C BCM Messung

Anhang A Patienteninformation

Studie TROPONIN_HD

Patienteninformation

Studienleiter

Prof. Dr. med. Ferruh Artunc
 Medizinische Klinik IV
 Sektion Nieren- und Hochdruckkrankheiten
 Otfried-Müllerstr. 10
 72076 Tübingen
 Tel: 07071-29 82711; Fax: 07071-295705
 e-mail: ferruh.artunc@med.uni-tuebingen.de

Informationsblatt zur Studie

“ Korrelation der Serum-Troponin-Konzentration mit klinischen Parametern bei chron. Hämodialysepatienten“

Sehr geehrte(r) Frau/ Herr !

Bei Ihnen wird das chronische Nierenversagen durch das Verfahren der Blutwäsche (Hämodialyse) behandelt. Sie haben normalerweise dreimal in der Woche Termine zu einer Hämodialyse-Behandlung im Dialyse-Zentrum, damit die giftigen Stoffe, überschüssiges Wasser und Salze stets in ausreichendem Maße aus dem Blut entfernt werden, da Ihre Nieren selbst diese nicht mehr ausreichend in den Urin ausscheiden können.

Hämodialyse-Patienten weisen eine erhöhte Sterblichkeit durch Herz- und Kreislauferkrankungen (z.B. Herzinfarkt oder Schlaganfall) auf. Bei einem Teil dieser Patienten können dauerhaft erhöhte Serum-Konzentrationen des Eiweiss-Stoffs Troponin im Blut nachgewiesen werden, der aus dem Herzen kommt und im Allgemeinen eine chronische Überbelastung des Herzens anzeigt. In dieser Studie wollen wir Hämodialysepatienten hinsichtlich der Serum-Troponin-Konzentration untersuchen und dialyse-bezogenen Parametern wie z.B. die Restausscheidung, Dauer der Dialyse, interdialytische Gewichtszunahme gegenüberstellen. Ziel ist es, veränderbare Risikofaktoren für die Entwicklung einer erhöhten Serum-Troponin-Konzentration zu erkennen.

Wir möchten Sie hiermit um Ihre Teilnahme an einer Studie zur Messung der Serum-Troponin-Konzentration bei Dialysepatienten bitten. Durch Ihre Teilnahme an der Studie erhalten Sie eine Diagnostik bzgl. Ihrer Serum-Troponin-Konzentrationen, was zur Beurteilung Ihrer Belastung des Herzens herangezogen werden kann.

Die drei geplanten Blutentnahmen erfolgen unmittelbar am Beginn einer Hämodialyse-Behandlung. Dabei werden Ihnen über den arteriellen Dialysezugang (somit kein neues Stechen erforderlich) ca. 15 ml Blut zusätzlich entnommen. Die Blutentnahme werden jeweils nach 6 Monaten wiederholt.

Im Rahmen der Studie sind nur solche Nebenwirkungen möglich, die im Zusammenhang mit der Behandlung durch Hämodialyse selbst auftreten können (z.B. Blutdruckabfall, Schwindel, Muskelkrämpfe, Übelkeit, Erbrechen, Erschöpfungsgefühl).

SCHUTZ PERSONENBEZOGENER DATEN

Im Rahmen der Studiendurchführung muss der Prüfungsarzt auch Ihre frühere Krankengeschichte erfragen. Über diese Tatsache müssen Sie aus Datenschutzrechtlichen Gründen informiert sein und mit diesem Vorgehen im Rahmen der Prüfung sich ebenfalls einverstanden erklären. Alle im Rahmen dieser Studie anfallenden Daten über einzelne Patienten werden nicht mit dem vollen Namen, sondern nur unter Gebrauch von fortlaufenden Fallnummern zur statistischen Bearbeitung gespeichert (pseudonymisierte Daten). Es wird Ihnen versichert, dass die personenbezogenen Informationen absolut vertraulich behandelt werden und nicht an die Öffentlichkeit gelangen. Die Einhaltung und korrekte Durchführung der klinischen Untersuchung wird durch autorisierte Personen dieser Studie unter Einhaltung des Datenschutzgesetzes überwacht.

ETHISCHE UND GESETZLICHE REGULUNGEN

Diese Studie wird unter Berücksichtigung der revidierten Richtlinien der Deklaration von Helsinki zur biomedizinischen Forschung am Menschen in der aktuellen Version und der Richtlinien der Europäischen Gemeinschaft durchgeführt. Der Prüfplan zu dieser Studie wurde einem unabhängigen Ethikkomitee zur Stellungnahme vorgelegt; diese äußerte keine Bedenken gegenüber dieser klinischen Prüfung.

STUDIENVERWEIGERUNG/ WIDERRUFSRECHT

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung ist selbstverständlich freiwillig. Sie haben ferner das Recht, jederzeit ohne Angabe von Gründen Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser Prüfung zu widerrufen. Wenn Sie die Teilnahme an der Studie ablehnen oder die Studie vorzeitig abbrechen, entstehen Ihnen keinerlei Nachteile.

Anhang B Einverständniserklärung

Studie Transonic_HD	Einverständniserklärung
Studienleiter: Prof. Dr. med. Ferruh Artunc Medizinische Klinik IV Sektion Nieren- und Hochdruckkrankheiten Otfried-Müllerstr. 10 72076 Tübingen Tel: 07071-29 82711; Fax: 07071-295705 e-mail: ferruh.artunc@med.uni-tuebingen.de	Stellvertretender Studienleiter PD Dr. med. Björn Friedrich Nephrologische Gemeinschaftspraxis Steinbeisstr. 4-6 71229 Leonberg Tel: 07152-939510 Fax: 07152-9395115 e-mail: bjoern.friedrich1@gmx.de
<h3><u>Einverständniserklärung zur Studie</u></h3> <p>“ Korrelation der Serum-Troponin-Konzentration mit hämodynamischen Parametern bei chronischen Hämodialysepatienten“</p> <p>Ich, _____ (Name des Patienten) bestätige durch Unterschrift, dass ich mündlich und in verständlicher Form durch die aufklärende Ärztin/den aufklärenden Arzt _____ (Name der Ärztin/des Arztes) und schriftlich durch die Patienteninformation über Wesen, Bedeutung und Tragweite der wissenschaftlichen Untersuchung “Korrelation der Serum-Troponin-Konzentration mit hämodynamischen Parametern bei chronischen Hämodialysepatienten“ informiert wurde. Die Patienteninformation und Einverständniserklärung wurde mir zu einer eingehenden Durchsicht am _____ (Datum) ausgehändigt.</p> <p>Ich hatte ausreichend Gelegenheit, Fragen zu stellen und es wurde versichert, dass auch während der Studie auf weitergehende Fragen meinerseits eingegangen wird. Mir wurde weiterhin versichert, dass mir nach Unterschrift eine Kopie der Patienteninformation und Einverständniserklärung ausgehändigt wird und das Original beim Prüfarzt verbleibt. Mir ist bekannt, dass ich jederzeit ohne Angaben von Gründen und ohne Nachteile für die weitere medizinische Behandlung die Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie widerrufen kann.</p> <p>Hiermit stimme ich einer Teilnahme an der Studie zu.</p> <p>_____ Ort, Datum</p> <p style="text-align: right;">_____ Unterschrift des Patienten</p> <p>_____ Ort, Datum</p> <p style="text-align: right;">_____ Unterschrift des Arztes</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung meine Daten-/Krankheitsdaten einschließlich der Daten über Geschlecht, Alter, Gewicht und Körpergröße aufgezeichnet und pseudonymisiert (d.h. ohne Namensnennung) an die zuständigen Studienärzte bzw. dem zuständigen Assistenzpersonal (z.B. Medizindoktoranden) zur wissenschaftlichen Auswertung weitergegeben werden.</p> </div> <p>_____ Ort, Datum</p> <p style="text-align: right;">_____ Unterschrift des Patienten</p> <p>_____ Ort, Datum</p> <p style="text-align: right;">_____ Unterschrift des Arztes</p>	

Anhang C BCM Messung

ID _____ Meßdatum _____ Alter: _____

SG _____ kg Gewicht _____ kg Größe: _____ cm

OH: _____ l

Harnstoffverteilungsvol.: _____ l

OH: _____ l _____ %ECW

NH-Gewicht: _____ kg

TBW= _____ l

BMI: _____ kg/m²

ECW: _____ l

LTI: _____ kg/m²

ICW: _____ l

FTI: _____ kg/m²

E/I= _____

LTM: _____ kg _____ %

Fat: _____ kg _____ %

ATM: _____ kg

BCM: _____ kg

Datenqualität: _____ %

IX. Erklärung zum Eigenanteil

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

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

Die Rekrutierung der Patienten, sämtliche klinische Untersuchungen und Messungen am Patienten, sowie die Dokumentation der Patientendaten erfolgte eigenständig durch mich.

Die Messungen des Wasserhaushaltes durch das BCM Gerät (Firma Fresenius Medical Care), die Messungen des Shuntflusses und des Herzzeitvolumens mittels des Transonic HD 03 Monitors, sowie die Entnahme und Verarbeitung der Blutproben wurden von mir eigenständig durchgeführt.

Die Messung des Troponin I und NT-pro BNP wurde von den Mitarbeitern des Zentrallabors des Universitätsklinikum Tübingen, nach Vorbereitung der Proben durch mich, durchgeführt.

Bei der Berechnung der TEF und des TEDVI wurde ich von Nikolai Krivitski unterstützt. Die statistische Auswertung erfolgte nach Absprache mit Herrn Prof. Dr. Ferruh Artunc eigenständig durch mich.

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

X. Danksagung

Im Besonderen danke ich allen Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben und wünsche Ihnen für ihre Gesundheit alles Gute.

Für die umfassende Betreuung und die vielen konstruktiven Ideen möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Ferruh Artunc danken. Durch sein Engagement und seine Leidenschaft für die wissenschaftliche Arbeit hat er mich für die Welt der medizinischen Forschung begeistert.

Desweiteren möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Björn Friedrich und seinen Kollegen für die Möglichkeit bedanken, in ihren PHV-Dialysen die Studie durchführen zu dürfen. Für die Ermöglichung und Unterstützung bei der Durchführung der Studie möchte ich mich bei dem ärztlichen Direktor der Abteilung Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Hans-Ulrich Häring, dem Leiter der Sektion Nieren- und Hochdruckkrankheiten Herrn PD Dr. Nils Heyne und seinen Mitarbeitern bedanken.

Im Besonderen möchte ich dem Dialyseteam Tübingen, Herrenberg, Leonberg und Sindelfingen für die schöne Zusammenarbeit danken.

Ich möchte mich bei Dr. Nikolai Krivitski und seinen Mitarbeiter für ihre Unterstützung und den engen Erfahrungsaustausch bedanken, der zu einer Verbesserung meiner praktischen Arbeit führte.

Vielen Dank an den ärztlichen Leiter des Zentrallabors Tübingen Herrn Prof. Dr. Andreas Peter und seinen Mitarbeitern für die Ermöglichung und Hilfe bei der Durchführung der Messungen an den Geräten des Zentrallabors.

Ganz herzlich möchte ich meinen Eltern, Gabi und Harald Haag, für das Korrekturlesen meiner Dissertationsschrift und die Unterstützung bei meinem Studium danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Lebensgefährten, Stephan Stuh, für seine Geduld, seine Ideen und Diskussionsbeiträge zur Ausarbeitung meiner Dissertation und für seine Begleitung durch das gesamte Medizinstudium.

XI. Lebenslauf

Name: Stefanie Haag
Geburtsdatum: 14.07.1981
Geburtsort: Schwäbisch Gmünd

Beruflicher Werdegang - Ärztin

seit 01.08.2017 **Rotes-Kreuz-Krankenhaus Bremen**
 Weiterbildung Innere Medizin

Studium

09.05.2017 **Approbation**
 05/16 bis 04/17 **Praktisches Jahr**
 Innere Medizin und Chirurgie, KLdW Bremen
 Allgemeinmedizin, Fr. Dr. Auer-Rebmann, Neuffen

seit SS 2014 **Doktorandin**
 Doktorvater: Herr Prof. Dr. F. Artunc
 Med. Klinik IV, Nephrologie, Tübingen

SS 2013 - SS 2017 **Klinischer Abschnitt Medizinstudium (Tübingen)**
 2. Staatsexamen 02.- 04.04.2016 (Note 2)
 3. Staatsexamen 02.- 03.05.2017 (Note 2)

WS2010 - WS2012 **Vorklinischer Abschnitt Medizinstudium (Freiburg)**
 1. Staatsexamen 07.- 08.03.2013 +15.03.2013 (Note 2,5)

Beruflicher Werdegang - Gesundheits-/Krankenpflegerin

08/12 bis 08/14 **Dialyse in Nürtingen (Dr. Nachtigall)**
 04/11 bis 07/12 **Dialyse Markgräflerland (Dr. Cybulla), Müllheim**
 06/10 bis 02/11 **Ausserklinische Intensivpflege, Karlsruhe**
 10/03 bis 05/10 **DTZ Dialyse Bremen**
 Fachweiterbildung Nephrologie

10/00 bis 10/03 **Ausbildung zur Gesundheits- und Krankenpflegerin,**
 Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart

Schulischer Abschluss

07/2000 **Allgemeine Hochschulreife**
 Agnes von Hohenstaufen Schule, Schwäbisch Gmünd