



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

Abteilung für Nephrologie der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik

Klinikum rechts der Isar

(Leitung: Prof. Dr. Dr. h.c. Uwe Heemann)

**Symptome autonomer Dysfunktion bei Dialysepatienten und deren Korrelation mit  
intradialytischer Hypotension**

Simon Witthauer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Christoph Schmaderer
2. apl. Prof. Dr. Andreas Weber

Die Dissertation wurde am 07.05.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 29.12.2020 angenommen.

seinen Familien

Witthauer und Heinrichshofen

in Dankbarkeit

gewidmet.

## Inhaltsverzeichnis

VORWORT.....	6
<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>7</b>
1.1 Grundlagen zur Hämodialysetherapie .....	7
1.2 Das autonome Nervensystem .....	8
1.3 Die autonome Dysfunktion .....	10
1.3.1 Die autonome Dysfunktion bei Dialysepatienten.....	13
1.3.2 Autonome Dysfunktion und die intradialytische Hypotension (IDH) .....	16
1.3.3 Mortalitätsprädiktive Definitionen zur IDH.....	18
1.3.4 Die bisherigen Methoden zur Erfassung der autonomen Dysfunktion (AD).....	19
1.3.5 Der COMPASS-31 Fragebogen zur Erhebung der AD .....	20
1.4. Hypothese und Zielsetzung .....	22
<b>2. MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>23</b>
2.1 Studiendesign .....	23
2.2 Die Erfassung der Symptome autonomer Dysfunktion.....	25
2.3 Definition und Erfassung der intradialytischen Hypotension (IDH).....	27
2.4 Statistik.....	30
<b>3. ERGEBNISSE .....</b>	<b>32</b>
3.1 Charakteristiken der Studienpopulation .....	32
3.1.2 Charakterisierung der Hämodialyse - Population .....	33
3.1.3 Blutdruckregulierende Medikamente .....	36
3.2 Dialysepatienten zeigen Symptome autonomer Dysfunktion im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe .....	37
3.3 Prävalenz intradialytischer Hypotensionen (IDH) bei HD Patienten anhand verschiedener Definitionen einer IDH.....	42

3.3.1 Zusammenhänge bezüglich der Höhe des COMPASS-31 Score und der Definitionen einer IDH.....	44
3.4 COMPASS-31 und demographische Größen.....	47
3.5 COMPASS-31 und die Hospitalisationsrate .....	50
3.6 COMPASS-31 und Medikamente .....	51
<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>53</b>
4.1 Die Rolle der Untergruppen des COMPASS-31 .....	55
4.2 AD und die Intradialytische Hypotonie.....	57
4.3 AD und Hospitalisationen .....	59
4.4 AD und kardiale Risikofaktoren.....	60
4.5 AD und Geschlecht .....	61
4.6 AD und Alter .....	62
4.7 AD und Diabetes Mellitus .....	63
<b>5. LIMITATIONEN .....</b>	<b>64</b>
<b>6. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....</b>	<b>65</b>
<b>8. ANHANG (TABELLEN – UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS).....</b>	<b>78</b>
8.1 Tabellenverzeichnis.....	78
8.2 Abbildungsverzeichnis .....	79
8.3 Anhang: Der COMPASS-31 Fragebogen mit Scoring Verzeichnis .....	80
<b>9. VORVERÖFFENTLICHUNG .....</b>	<b>88</b>
<b>10. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG .....</b>	<b>89</b>
<b>11. DANKSAGUNG .....</b>	<b>90</b>
<b>12. LEBENSLAUF .....</b>	<b>91</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AD	Autonome Dysfunktion
IDH	Intradialytische Hypotonie
ECRD	end stage chronic renal disease
MAP	Mid Arterial Pressure
HD	Hämodialyse
COMPASS	Composite Autonomic Symptom Score
ENS	Enterisches Nervensystem
BR	Barorezeptoren
CR	Chemorezeptoren
MR	Mechanorezeptoren
ANS	Autonomes Nervensystem
ZNS	Zentrales Nervensystem
RR	Blutdruck nach "Riva-Rocci"
POTS	Posturales Orthostatisches Tachykardie Syndrom
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
SNS	Sympathic nervous System
HRV	Herzfrequenzvariabilität
SBD	Systolischer Blutdruck

## Vorwort

Der nierenkranke, dialysepflichtige Patient zeigt häufig komplexe, systemische Störungen der Körperhomöostase. Dazu zählen auch Veränderungen und Dysfunktionen des autonomen Nervensystems, von denen über 50 % der Dialysepatienten betroffen sind (Geiger 2003). Die Entstehung dieser autonomen Dysfunktion (AD) unterliegt bisherigen Erkenntnissen zur Folge einer multifaktoriellen Genese (Kveder et al. 2001). Dabei ist eine herabgesetzte autonome Funktion nachweislich mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, Morbidität und Mortalität assoziiert (Ng et al. 2017) (Celik et al. 2011).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Erfassung objektiver Parameter der AD bei Patienten unter Hämodialyse und der Vergleich mit den Ergebnissen eines kompakten, evaluierten Fragebogens zur autonomen Dysfunktion, COMPASS-31. Einen Einsatz dieses Fragebogens als Parameter zur Einschätzung autonomer Funktionsstörungen am Patienten unter Hämodialyse ist bisher nicht bekannt. Er könnte als einfaches, prognostisches und diagnostisches Werkzeug für dieses Patientenkollektiv dienen und somit zu einer Verbesserung der Dialysebehandlung beitragen.

## 1. Einleitung

### 1.1 Grundlagen zur Hämodialysetherapie

Chronische Nierenerkrankungen stellen mit insgesamt 860,8 Millionen nierenerkrankten Menschen ein weltweit verbreitetes Gesundheitsproblem dar (Jager et al. 2019). Ihre Prävalenz liegt bei 15 % in den Industrienationen (Couser et al. 2011). Über 1,4 Millionen Menschen weltweit sind momentan dialysepflichtig (Kazancioglu 2013).

Die durchschnittliche Lebenserwartung des Menschen jedoch steigt und zudem die Prävalenz weiterer Auslösefaktoren einer Nierenerkrankung. Diabetes, Rauchen, Übergewicht, arterielle Hypertension sowie genetische Prädispositionen zählen dabei neben dem Alter zu den bedeutendsten Risikofaktoren (Hsu et al. 2009). Es kommt zu einem fortschreitenden und endgültigen Verlust der glomerulären Funktion. Die Hämodialyse als Nierenersatzverfahren stellt eine über die letzten Jahrzehnte sich stetig verbessernde Therapie dieses Organversagens dar. Toxine und Wasser werden dabei dem Körper entzogen.

Die Lebensqualität jedoch ist weiterhin stark eingeschränkt und die Mortalitätsrate von Patienten unter Hämodialyse bleibt ebenfalls hoch. Ein Jahr nach Beginn einer Dialysetherapie leben im Durchschnitt noch 82 % und nach fünf Jahren 42 % der Patienten (Kramer et al. 2018). Von über 123.000 Dialysepatienten, beobachtet über einen Zeitraum von 13 Jahren in mehreren europäischen Ländern, starb jeder Dritte innerhalb der ersten drei Jahre.

Die kardiovaskuläre Mortalität trug dabei den größten Anteil und war 8,8-fach höher als bei der Normalbevölkerung. Nicht kardiovaskuläre Ereignisse zeigten eine Erhöhung um den Faktor 8,1. Darunter finden sich auch Urämie-bedingte Immunanfälligkeiten mit Infektionen sowie ein erhöhtes Aufkommen von Arteriosklerose. (de Jager et al. 2009)

Weitere bedeutende Faktoren, die zu der hohen Mortalitätsrate beitragen, sind hämodynamische Instabilitäten wie die intradialytische Hypotension (IDH) und eine verminderte Fähigkeit der autonomen Regulierung durch das Nervensystem (Shoji et al. 2004) (Rubinger et al. 2004). Diese Risikofaktoren richtig einzuschätzen und ihr gerichtetes Entgegenwirken gelten als weitere bedeutende Ziele zur Verbesserung der Dialysebehandlung.

## 1.2 Das autonome Nervensystem

Das autonome Nervensystem (ANS) reguliert die Funktion der inneren Organe vor allem über die Ansteuerung der glatten Muskulatur von Hohlorganen (Blutgefäße, Herz, Darm, Blase). Es steuert des Weiteren die Aktivität von Speichel-, Verdauungs- und Schweißdrüsen, Pupillomotorik und modifiziert die Herztätigkeit (Schmidt 2011).

Es interagiert mit Hormonsystemen, koordiniert Organfunktionen miteinander und passt sie an die akute Situation des Körpers an. Seine Tätigkeit bleibt meist unbewusst und ist willentlich kaum zu beeinflussen (Fahlke et al. 2015).

Klassischerweise wird das ANS in die Antagonisten Sympathikus („fight-or-flight“) und Parasympathikus („rest-and-digest“) sowie in das enterische Nervensystem (ENS) eingeteilt.

Das ANS steuert weiterhin die Antwort auf kurz- und mittelfristige Blutdruckschwankungen zum Beispiel bei Lageänderung des Körpers. Gemessen werden diese an Hochdruckrezeptoren wie die des Karotissinus und des Aortenbogens, die ihrerseits mit einer Änderung der Herzfrequenz reagieren. (Silbernagl 2001)

Unmyelinisierte, vagale Afferenzen der Mechanorezeptoren (MR) des Herzens hemmen im zentralen Nervensystem (ZNS) konstant die sympathische Reaktion auf das kardiovaskuläre System (Grubb et al. 1999).

Eine geringere Dehnung jener MR bei Umverteilung des Blutvolumens im Körper (z.B. Mobilisierung in den Stand) entkoppelt diesen Prozess. Der daraus resultierende erhöhte Sympathikus-Einfluss bewirkt eine systemische Vasokonstriktion und Stabilisierung der Hämodynamik. Für Details zur physiologischen Steuerung des autonomen Nervensystems siehe Abbildung 1.

Am Ende dieser Frühadaptation sind das thorakale Blutvolumen wie auch die totale kardiale Auswurfmenge des Blutes um 30 % abgefallen und die mittlere Herzfrequenz ist um 10–15 Schläge pro Minute angestiegen. Eine autonome Dysfunktion kann nun auf verschiedenen Erkrankungen eines sowie mehrerer Teile des zentralen und peripheren Nervensystems beruhen (Grubb und Klinghenben 1999).



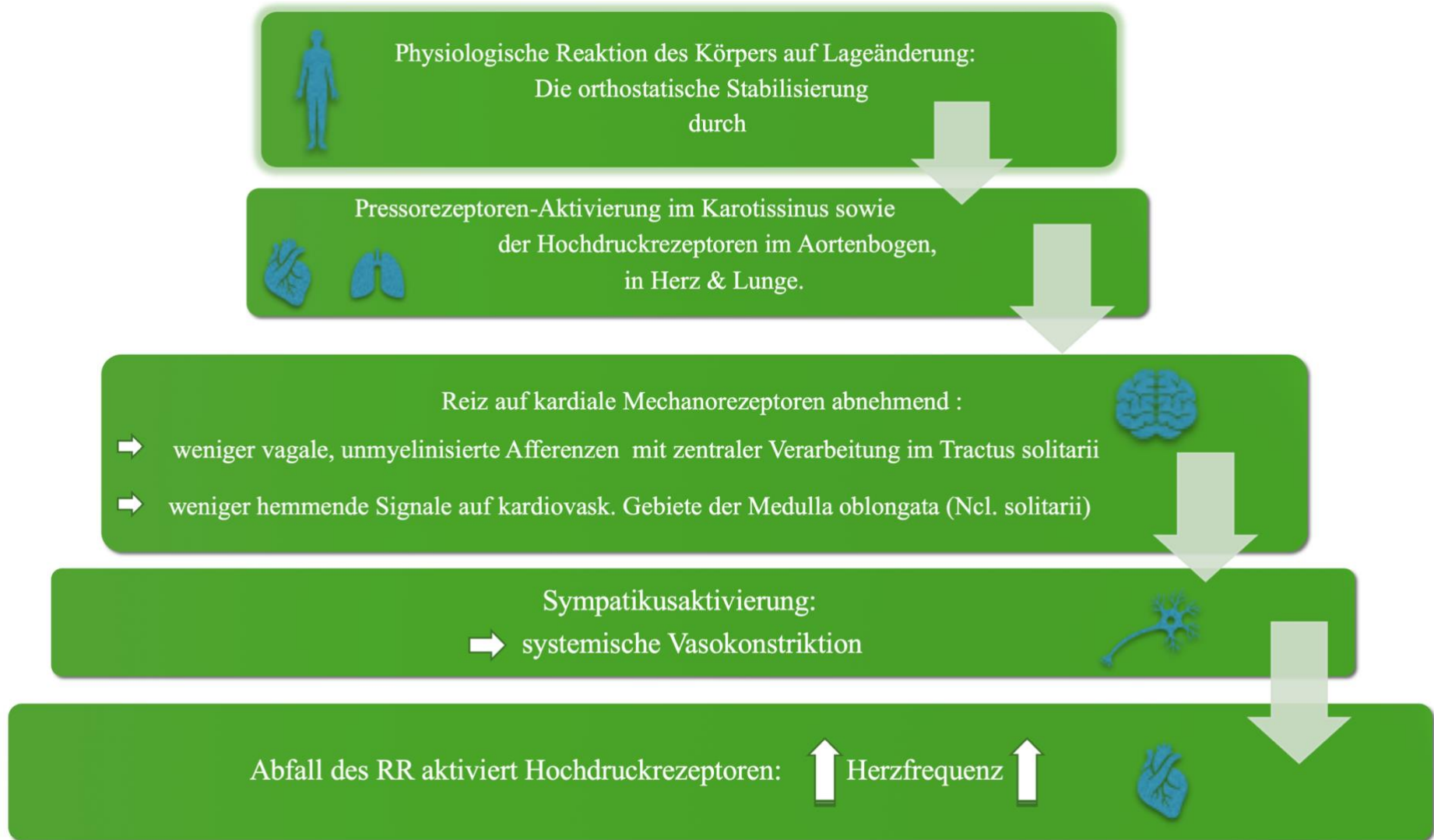


Abbildung 1 nach (Schmidt 2011) : Die physiologische Steuerung des autonomen Nervensystems

### 1.3 Die autonome Dysfunktion

Die autonome Dysfunktion ist gekennzeichnet durch ein Ungleichgewicht des autonom arbeitenden Nervensystems. Es kommt zu einer dauerhaften Überaktivität des einen Systems (z.B. Sympathikus) bei Unterfunktion des anderen (z.B. Parasympathikus). Es sind bisher verschiedenste Auslösefaktoren bekannt. (Folino et al. 2007). Die Störungen der Reaktionsmuster des autonomen Nervensystems beruhen auf einer verringerten Rezeptorsensitivität sowie der Entkopplung von Feedbackmechanismen. Dies kann beispielsweise bei pathologisch veränderten Nieren, als Komponente des Systems, geschehen. Dysautonomien lassen sich wie in Tabelle 1 abgebildet generell in zwei Kategorien einteilen: in eine primäre und eine sekundäre Form. Die AD bei Niereninsuffizienz zählt zu den sekundären Formen dieser Gruppe. Sie ist Teil der erworbenen Störungen des autonomen Nervensystems. (Grubb und Klingenheden 1999) Klinisch zeigen sich Änderungen der Herzfrequenz und deren Variabilität, der Gefäßweite und im Extremfall Bradykardien bis hin zur Synkope (Folino et al. 2007). Dies hat weitreichende Konsequenzen auf die autonome Regulierung der Endorgane. Die Pathophysiologie der orthostatischen Intoleranz beispielsweise lässt sich durch den Bezold-Jarisch-Reflexbogen darstellen (Abbildung 2, aus (Aviado 2001))

Tabelle 1 : Übersicht über die wichtigsten Ursachen primärer und sekundärer Dysautonomien nach (Grubb und Klingenheden 1999) (Lehnert 2015).

Primäre Dysautonomien	Sekundäre Dysautonomien
Akute Pandysautonomie	Zentraler Ursprung: z. B. zerebrales Malignom; Multiple Sklerose)
Reine autonome Dysfunktion	Periphere Formen:
Multiple Systematrophie (pyramidal, parkinsonähnlich)	Afferent (z. B. Guillain-Barré-Syndrom) Efferent (z. B. Diabetes mellitus, Nervenwachstumsfaktormangel, Dopamin-β- Hydroxylase-Mangel).
POTS (lageabhängiges orthostatisches Tachykardie- Syndrom)	Andere: Autoimmunerkrankungen, HIV, paraneoplastisch, Niereninsuffizienz, Amyloidosen
Reflektorische Synkopen: Neurokardiale Synkopen; Miktionsynkope; Karotissinus Hypersensibilität	

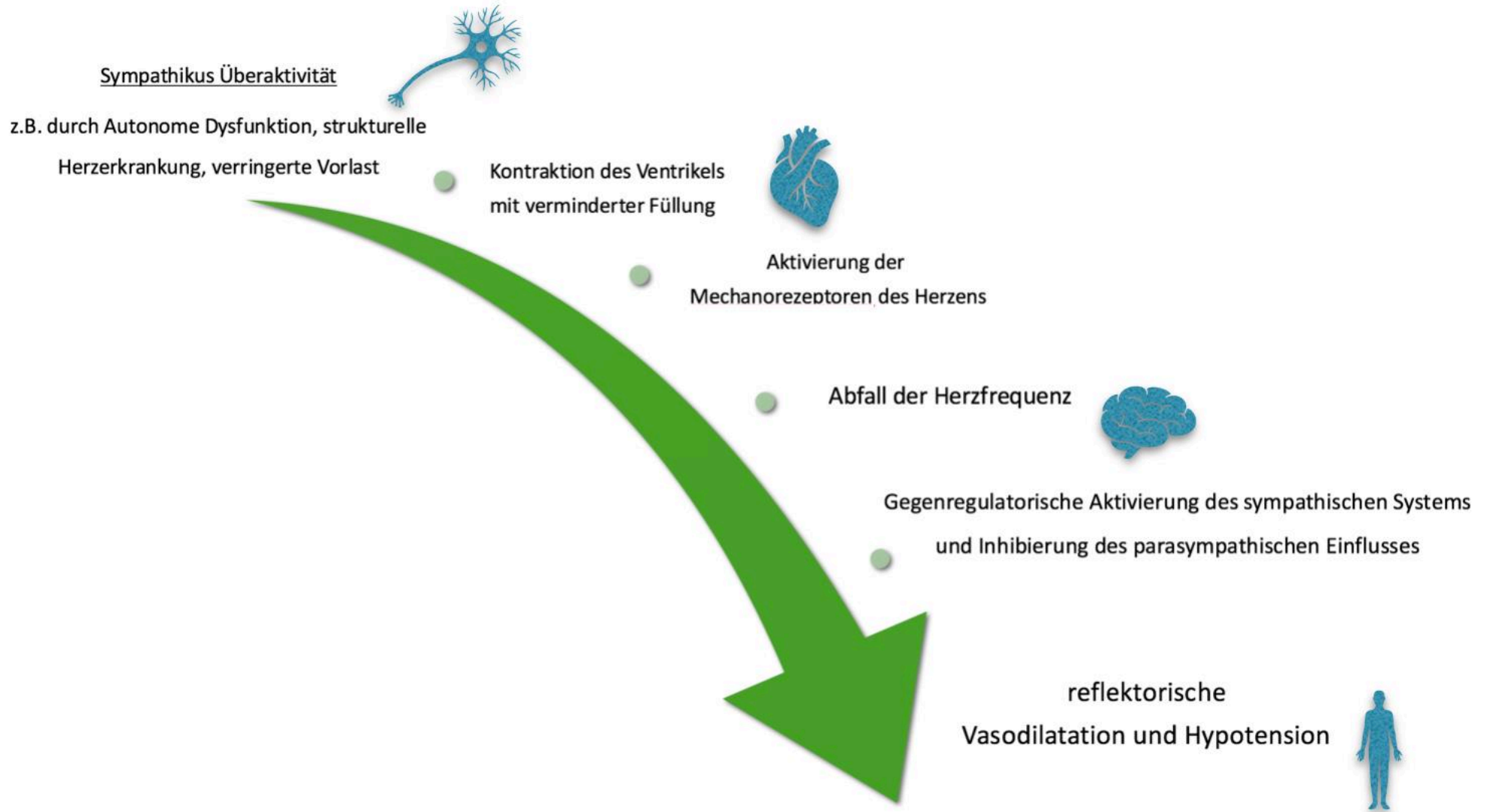


Abbildung 2: Der Bezold-Jarisch Reflex nach (Aviado 2001)

Häufige Symptome der AD, wie in Tabelle 2 zusammengefasst, sind orthostatische Regulationsstörungen wie auch eine veränderte Vasomotorik mit Schwindel und Hypotonien. Hinzu kommen gastrointestinale Beschwerden sowie Veränderungen der Pupillomotorik mit Akkomodationsstörungen der Augen. Störungen bei der Schweißsekretion und der Harnblasenmotilität sowie Funktionsstörungen der Sexualorgane treten ebenfalls auf. (Suarez et al. 1999)

Tabelle 2: Symptomenkomplexe der autonomen Dysfunktion und ihre Ausprägungserscheinungen (Suarez et al. 1999)

Übersicht der Symptome einer autonomen Dysfunktion	
Schweißsekretionsstörungen	An-, Hypo- und Hyperhidrose
Kardiovaskuläre Störungen	Herzrhythmusstörungen, verminderte Herzfrequenzvariabilität, orthostatische Dysregulation
Störungen der Blasenmotilität	neurogene Blasenstörungen
Gastrointestinale Störungen	Gastroparese, Obstipation, Diarrhö.
Sexualfunktionsstörungen	Libido Verlust, Erektionsstörungen, retrograde Ejakulation
Pupillomotorik	Akkommodationsstörungen

### 1.3.1 Die autonome Dysfunktion bei Dialysepatienten

Schon vor mehr als 30 Jahren zeigten Untersuchungen bei Patienten unter Hämodialyse eine erhebliche Dysbalance der autonomen Nervenfunktion auf. Diese wiesen eine Prävalenz von über 50 Prozent nach. (Solders et al. 1986) Die genaue Pathogenese der AD bleibt hierbei weiterhin unklar. Sie scheint aber multifaktorieller Genese zu sein und ist bisher nicht vollständig erschlossen (Agarwal et al. 1991).

Der Hauptanteil an den autonomen Funktionsstörungen wird der Urämie und ihrer potentiellen Neurotoxizität, vor allem für Barorezeptoren (BR), zugesprochen (Lazarus et al. 1973) (Vita et al. 1999). Die neuesten Erkenntnisse dazu erhärten diesen Verdacht:

Eine Studie konnte den Einfluss der Urämie besonders auf die autonome Regulation im zentralen Nervensystem hervorheben. Entzündungsprozesse und urämische Toxine erhöhen dabei wahrscheinlich die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke. (Underwood et al. 2017) Zusätzlich hat man in anderen Veröffentlichungen beobachtet, dass sich der Schweregrad der autonomen Störungen bei niereninsuffizienten Patienten durch die Hämofiltration und Nierentransplantationen verbessert (Laaksonen et al. 2000).

Die Urämie beeinflusst demnach das ANS in ihren afferenten Signalen (BR und CR), im ZNS, sowie bei der efferenten Signalgebung (Arteriolen und die venöse Kapazität) (Shafi et al. 2017). Die Bedeutung einer intakten BR Funktion ist essentiell für die hämodynamische Stabilität, vor allem bei HD-Patienten. Eine Dysfunktion der Rezeptoren ist bei Dialysepatienten direkt sowie indirekt verknüpft mit zerebraler Ischämie, Alter, Arteriosklerose, reduzierter Koronarreserve, hoher Ultrafiltrationsrate und Diabetes (Chesterton und McIntyre 2005). Neben der urämischen Polyneuropathie ist auch die renal bedingte Sympathikusüberaktivierung ebenso anteilig an diesem Ungleichgewicht wie eine verminderte Rückmeldung der Endorgane auf den Einfluss von Noradrenalin (Chen et al. 2016) (Agarwal et al. 1991). Ein erhöhter Adenosinpiegel blockiert ebenfalls die durch Noradrenalin gesteuerte reaktive Vasokonstriktion (Moylan und Westfall 1979).

Andere klinische Studien gehen davon aus, dass die Symptome unabhängig von Urämie bedingten Toxinen sind. Sie geben dem Einfluss einer Hyperkaliämie bei der Entstehung der Neuropathie eine zentralere Rolle und heben dabei den neuroprotektiven Faktor eines Kalium-Gleichgewichts hervor (Arnold et al. 2014).

Auch der Einfluss des autonomen Nervensystems als Regulator des Immunsystems rückt zunehmend stärker in das Zentrum der Betrachtung: Monozyten weisen Adreno- und Acetylcholinrezeptoren auf. Sympathikus sowie Parasympathikus beeinflussen somit die Immun- und Inflammationsaktivität und umgekehrt (Aeschbacher et al. 2017). Chronische Dialysepatienten zeigen hohe inflammatorische Blutwerte wie zum Beispiel das C-reaktive Protein, welches wiederum auch in Zusammenhang mit der AD sowie einem erhöhten Mortalitätsrisiko gebracht wird (Lentine et al. 2012). Durch den proinflammatorischen Effekt der autonomen Dysfunktion konnte ebenfalls der beschleunigende Einfluss auf die Akzeleration einer Atherosklerose nachgewiesen werden (Ulleryd et al. 2017). Die autonome Dysfunktion bei Niereninsuffizienz hat nicht nur einen starken Einfluss auf die Morbidität, sondern auch auf die Mortalität:

Vor allem die kardiale Beteiligung mit einer reduzierten Variabilität der Herzfrequenz birgt die Gefahr der koronaren Unterversorgung des Herzens. Beschrieben sind Erscheinungsbilder wie Arrhythmien, der stille Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod. (Jassal et al. 1997) (Arnold et al. 2016) Diese machen 48% der Todesfälle innerhalb dieser Population aus (Foley und Parfrey 1998). Eine schlechte autonome Funktion korreliert also direkt mit einer erhöhten Mortalität (Herzog et al. 2008).

Die AD kann dabei schon im Frühstadium einer Nierenerkrankung auftreten. Die sympathische Überreaktion hängt dabei nachweislich eng mit dem Grad der Niereninsuffizienz zusammen und verschlimmert diese (Grassi et al. 2011). Laut Grassi et al. gehen hierbei die überschießenden renalen-sensorischen Afferenzen auch von geschädigtem Nierengewebe aus. Während sich die Störungen des peripheren Nervensystems durch die Dialyse nicht beeinflussen lassen, kann sie jedoch das Gleichgewicht bei vagalen parasympathischen Veränderungen wiederherstellen (Heidbreder et al. 1985). Die bisherigen Erkenntnisse von direkten Zusammenhängen zwischen der Prävalenz der autonomen Störung und weiteren Parametern werden in Abbildung 3 zusammengefasst.

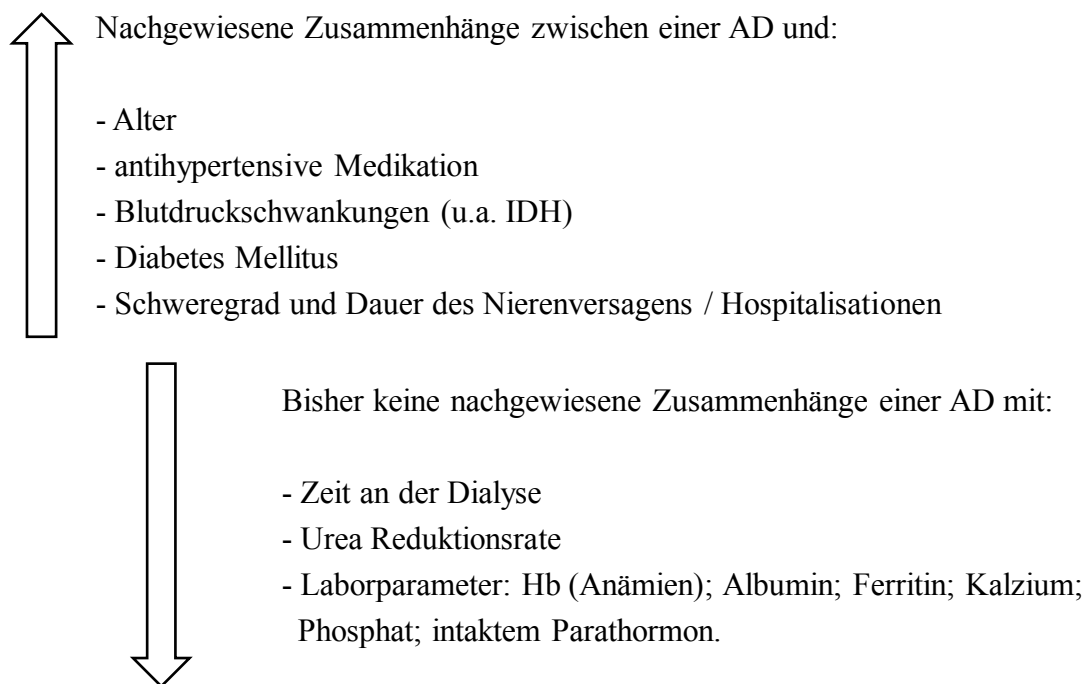


Abbildung 3: Korrelationen der AD mit weiteren Parametern in bisherigen Studien

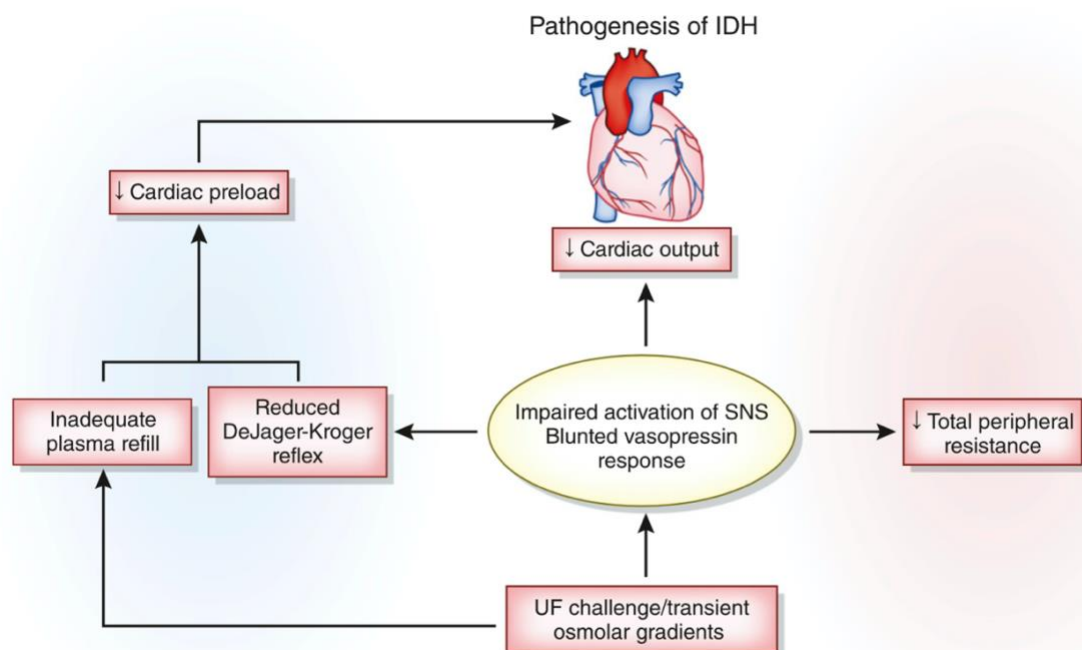
(Pfeifer et al. 1983); (Vita et al. 1992); (Lugon et al. 2003) (Ewing und Winney 1975, Mallamaci et al. 1986) (Zoccali et al. 1986); (Vita et al. 1990); (Brunelli und Walker 2018).

Die Erfolge der Dialysebehandlung der letzten Jahrzehnte mit der Reduktion zahlreicher Nebenwirkungen inklusive der technischen Verbesserungen resultierten alle in einer höheren Überlebensrate und einer besseren Lebensqualität der Patienten (Parker 2000) (Locatelli et al. 2008). Bisher konnte man aber keine spezifische, langfristig erfolgreiche Behandlung der autonomen Dysfunktion bei diesem Patientenkollektiv finden. Lediglich die symptomatische Gegensteuerung, vor allem bei der intradialytischen Hypotonie, senkt die Inzidenzrate während der Dialyse. Durch die Erhöhung des Dialyse-Natriums, einer Volumensteuerung sowie durch die Kühlung des Dialysates konnten ebenso Verbesserungen der Symptome erzielt werden wie durch die Steigerung der Herzfrequenz durch Medikamente bei Bradykardie (Cruz et al. 1999) (Dheenand Henrich 2001).

Die frühe Erhebung von Symptomen dieser Regulationsstörung könnte also der Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten und der Behandlungsqualität dienen. Die Symptome der AD bei Patienten unter Hämodialyse unterscheiden sich nicht von denen anderer sekundär erworbenen autonomen Störungen, wobei vor allem der intradialytischen Hypotonie mit ihrem Bezug zur Mortalität eine wesentliche Symptomrolle zugesprochen werden kann (Chang et al. 2016).

### 1.3.2 Autonome Dysfunktion und die intradialytische Hypotension (IDH)

Eine häufige und sehr bedeutende Erscheinungsform der autonomen Dysfunktion während der Hämodialyse ist die intradialytische Hypotension (IDH) (Shafi et al. 2017). Zudem gilt die IDH als eine der häufigsten interventionsbedürftigen Zwischenfälle während der Hämodialyse (Kuipers et al. 2016). Es konnte an einem kleinen Patientenkollektiv gezeigt werden, dass es Formen der Hypotension gibt, welche durch Volumengabe/-entzug nicht beeinflussbar sind. Es wird vermutet, dass diese Formen als eine direkte Folge der AD bei Dialysepatienten gelten. (Stojceva-Taneva et al. 1991) (Kersh et al. 1974) Der IDH wird also eine multifaktorielle Genese zugeschrieben. Sie gilt als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Morbidität und Mortalität bei diesem Patientenkollektiv (Yu et al. 2018) (Shoji et al. 2004). Aus pathophysiologischer Sicht wird sie ebenfalls als Folge einer verminderten Reaktion der Barorezeptoren auf hämodynamische Veränderungen gesehen (siehe Abbildung 4). Paradoxe, u.a. durch Adenosin getriggerte Vasodilatationen, ausgelöst durch eine sympathische Überaktivität, wurden als ein weiterer Grund für plötzliche hypotone und bradykarde Phasen identifiziert (Rostand et al. 1991) (Converse et al. 1992). Über die genaue Pathophysiologie der IDH ist man sich bis heute dennoch nicht einig. Der in Abbildung 4 erwähnte DeJager-Kroger Reflex ist mit dem in Abbildung 2 gezeigten Vorgang vergleichbar.



**Abbildung 4:** Eine reduzierte oder fehlende autonome kompensatorische Reaktion auf den Dialysevorgang führt zu einem hämodynamischen Ungleichgewicht und dem Auftreten der IDH.

Entnommen aus (Reeves und Mc Causland 2018). SNS: Sympathisches Nervensystem UF: Ultrafiltration



Rezidivierende und anhaltende Blutdruckabfälle belasten vor allem das Herz und das Gefäßsystem. Sie lassen es frühzeitig altern, führen zu Gefäßsteifigkeit und ischämischen Veränderungen an lebenswichtigen Organen. (Daugirdas 2001, Dubin et al. 2011) Unkontrollierte Blutdruckabfälle während der Behandlung führen des Weiteren oft zum vorzeitigen Abbruch der Dialyse ohne die gewünschte Ultrafiltrationsmenge / Toxinelimination zu erreichen. Es gibt bisher wenige erfolgreich nachgewiesene präventive Maßnahmen einer IDH während der Hämodialyse: Dazu zählen der Einsatz eines kühleren Dialysats (35.0°C) im Vergleich zu einem neutralen Dialysat mit einer Temperatur von 36.5°C (Ayoub und Finlayson 2004). Die Überwachung und automatische Regulation des Blutvolumens (BVT) gehört ebenfalls zu einer erfolgreichen Gegensteuerung der IDH (Franssen et al. 2005). Abbildung 5 zeigt die häufigsten Symptome und mögliche interventionsbedürftige Folgen dieser hämodynamischen Dysregulation auf den Körper. Diese Symptome haben nicht nur Einfluss auf das Überleben der Patienten, sondern auch auf ihre Lebensqualität, deren Einbindung in den letzten Jahren ein wichtiges Ziel zur Verbesserung der Patientensituation unter Hämodialyse geworden ist (Kuipers et al. 2019). Die Prävalenz der intradialytischen Hypotonie zeigt jedoch eine weite Spanne von 15 - 55% aller Behandlungen (Orofino et al. 1990). Geschuldet ist dies einer bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht allgemein-gültigen Definition der IDH. Sie ist ein schwer einzugrenzendes Symptom mit vielen Einflussfaktoren, die zusammen mit der daraus resultierenden Defintionsvielfalt einen Vergleich der vorhandenen Studien untereinander stark erschwert (Kuipers et al. 2019).



Abbildung 5: IDH Symptome und deren möglichen Folgen. Zusammengefasst aus (Kuipers et al. 2016)

### 1.3.3 Mortalitätsprädiktive Definitionen zur IDH

Eine Auswahl von insgesamt acht Definitionen der IDH (siehe Tabelle 3) wurde zuvor in einer Studie, aus Gründen der nicht einheitlich existierenden Definitionen, bezüglich ihrer prädikativen Aussage zur Mortalität verglichen (Flythe et al. 2015). Sie untersuchten dabei die Daten von 1409 Patienten der HEMO-Studie (Eknoyan et al. 2002) und die Daten von weiteren 10392 Patienten einer Dialyseorganisation zur IDH (Flythe et al. 2015). Eine positiv prädiktive Aussage bezüglich der Mortalität der Patienten konnte bisher nur ab einem Anteil von 30% IDH Episoden an der Gesamtheit der erhobenen Werte getroffen werden. Die Studie verglich dabei andere Arbeiten (Tisler et al. 2003), die die Kriterien einer IDH schon erfüllt sahen, sobald sie mindestens einmal pro Monat während der Dialyse auftraten. Als eindeutigen Mortalitätsprädiktor identifizierten Flythe et al. dabei den allgemeinen systolischen Blutdruckabfall unter den Wert von 90mmHg während der Dialyse. Eine Eingrenzung und Schaffung von geeigneten Kriterien der IDH, denen eine prädiktive Bedeutung beigemessen werden kann, sollte weiterhin das Ziel der zukünftigen Forschung in diesem Gebiet sein. In dieser Arbeit wurden den Werten rund um die mortalitätsprädiktive Definition der IDH (Nadir90) eine besondere Bedeutung innerhalb der Untersuchungen beigemessen.

Tabelle 3: Die gängigsten IDH Definitionen nach (Flythe et al. 2015)

IDH Charakteristikum	Definition
Nadir90	minimaler systolischer Blutdruck (SBD) < 90 mmHg
Nadir100	minimaler SBD < 100 mmHg
Fall20	(SBD prä.HD – minimaler intradialytischer SBD) ≥ 20mmHg
Fall30	(SBD prä.HD – minimaler intradialytischer SBD) ≥ 30mmHg
Fall20Nadir90	(SBD prä.HD – minimaler intradialytischer SBD) ≥ 20mmHg und minimaler SBD < 90 mmHg
Fall30Nadir90	(SBD prä.HD – minimaler intradialytischer SBD) ≥ 30mmHg und minimaler SBD < 90 mmHg
KDOQI	(SBD prä.HD – minimaler intradialytischer SBD) ≥ 20mmHg mit Symptomen* während der Dialyse
HEMO	Abfall des SBD mit daraus resultierender Intervention**

\* Krämpfe, Kopfschmerzen, Erbrechen, Benommenheit oder unklarer Brustschmerz.

\*\* Reduktion der Ultrafiltrationsrate oder Fließgeschwindigkeit; NaCl-Gabe.

Anmerkung: Der K/DOQI Definition fehlt in dieser zitierten Tabelle der Zusatz des MAP Abfalls um >10mmHg, wird aber in der Auswertung dieser Arbeit korrekterweise berücksichtigt (K/DOQI 2005).

### 1.3.4 Die bisherigen Methoden zur Erfassung der autonomen Dysfunktion (AD)

Es gibt verschiedene Wege um eine Störung des autonomen Nervensystems qualitativ und quantitativ zu beurteilen. Die meisten beruhen dabei auf der Grundlage der kardiovaskulären Reflextestung (Kleiger et al. 1987).

Eine verminderte Herzfrequenzvariabilität (HRV) als Reaktion auf die unterschiedlichen Tests korreliert dabei mit erhöhter Mortalität (Fukuta et al. 2003). Die Variabilität der Herzfrequenz lässt sich definieren als die Häufigkeit der anpassungsbedingten Schwankungen der Frequenz um ihren Mittelwert (Sammito S 2014). Dabei dienen die einzelnen R-R Intervalle als Referenzpunkte. Fünf Tests, eingeteilt in die für die Reaktionen verantwortlichen autonomen Systeme, zeigen sich dabei als effizient und werden in der Tabelle 4 dargestellt. Die hervorgehobenen Methoden haben den höchsten positiv-prädikativen Wert. (Sahin et al. 2006)

Tabelle 4: Tests zusammengefasst nach (Sahin et al. 2006) zur Beurteilung des ANS

parasympathische Tests	sympathische Tests
Valsalva Manöver mit Veränderung der Herzfrequenz (HF)	Blutdruckreaktion nach Lagewechsel (Orthostatik)
<b>Herzfrequenzvariabilität bei tiefer Inspiration*</b>	<b>Blutdruck- bzw. HF-Reaktion bei isometrischer Übung (Händedruck)*</b>
Veränderung der Herzfrequenz bei Lagewechsel (Orthostatik)	

\* Gold-Standard Testverfahren

Weitere Tests zur Beurteilung der autonomen Funktion sind:

- das 24 Stunden EKG
- die Überprüfung der Pupillenreflexe
- die Messung der Schweißdrüsensekretion
- der Blutdruckverlauf während der Dialyse
- Die Spektralanalyse der Herzfrequenzvariabilität (gilt als neueste Messmethode).

### 1.3.5 Der COMPASS-31 Fragebogen zur Erhebung der AD

Basierend auf einem validierten Profil, dem Autonomic Symptom Profile (ASP) mit 169 Fragen und seiner aus 84 Fragen bestehenden Weiterentwicklung, dem Composite Autonomic Symptom Score (COMPASS), wurde letztendlich der COMPASS-31 geschaffen (Sletten et al. 2012). In seiner ursprünglichen Form ist dieser Fragebogen ein prägnantes und statistisch robustes Messinstrument zur Erfassung autonomer Funktionsstörungen, aus denen sich klinisch relevante Scores ergeben (Suarez et al. 1999). Das Kollektiv zur Erstvalidierung umfasste laut Suarez et al. 41 gesunde Kontrollen, 33 Patienten mit peripheren Neuropathien nicht autonomer Genese und 39 Patienten mit einer AD. Daraus entwickelte sich schließlich der COMPASS-31, ein auf 31 Fragen deutlich verkürztes Instrument, der dank eines verbesserten Algorithmus mit erhöhter interner Konsistenz an 405 gesunden Personen validiert werden konnte. Auf Grundlage einer explorativen Faktorenanalyse und der klinischen Überarbeitung des ASP dieses Kollektivs können mit gleicher Effektivität umfassend die Symptome autonomer Dysfunktion in Form eines Score erschlossen werden. (Sletten et al. 2012)

In Tabelle 5 werden die sechs verschiedenen Domänen mit der Anzahl der Fragen sowie deren Gewichtung erläutert.

Tabelle 5: Die Subdomänen und die verbliebene Anzahl an Fragen in Anlehnung an den ursprünglichen COMPASS in der finalen Version als COMPASS-31 nach (Sletten et al. 2012) .

Domäne	Anzahl Fragen	max. Score (einfach)	Gewichtungsfaktor*	max. Score (gewichtet)	Cronbach $\alpha$
orthostatische Intoleranz	4	10	4,0	40	0,92
Vasomotorik	3	6	0,833333333	5	0,91
Sekretomotorik	4	7	2,1428571	15	0,48
gastrointestinal**	12	28	2,1428571	25	0,78
Blase	3	9	1,1111111	10	0,62
Pupillomotorik	5	15	0,3333333	5	0,84
<b>GESAMT</b>	<b>31</b>	<b>75</b>	<b>--</b>	<b>100</b>	<b>--</b>

\* die Anwendung der Gewichtungsfaktoren führt zu einer angemessenen Balancierung der AD Domänen.

\*\* vereint die ehemaligen Domänen „Verstopfung“, „Diarrhoe“ und „Gastroparese“ in eine Domäne.

Die einzelnen Symptomenkomplexe wurden je nach Bedeutung und Einfluss für den Score faktorisiert. Der Score reicht dabei von 0 bis 100 bei insgesamt 31 Fragen zur AD. Der Fragebogen wurde schließlich aus dem englischen Original ins Deutsche übersetzt und ebenfalls validiert (Moog et al. 2016) (Wang et al. 2019). Bisher sind nach unserer Erkenntnis keine Studien bekannt, die den COMPASS-31 an Patienten unter Hämodialyse oder chronischem Nierenversagen untersucht haben.

#### 1.4. Hypothese und Zielsetzung

Die Erfolge der Dialysebehandlung der letzten Jahrzehnte mit der Reduktion zahlreicher Nebenwirkungen inklusive der technischen Verbesserungen resultierten alle in einer höheren Überlebensrate und einer besseren Lebensqualität der Patienten in vielen Bereichen (Parker 2000) (Locatelli et al. 2008). Bisher konnte man aber keine spezifische, langfristig erfolgreiche Behandlung der autonomen Dysfunktion bei diesem Patientenkollektiv finden. Lediglich die symptomatische Gegensteuerung während der Dialyse, vor allem bei der intradialytischen Hypotonie, senkte bisher die Inzidenzrate einer AD (Cruz et al. 1999) (Dheenana und Henrich 2001).

Die Vermutung ist, dass ein wesentlicher Teil der Dialysepatienten gemessen mit dem COMPASS-31 Fragebogen an einer „autonomen Dysfunktion“ leiden. Der Einsatz eines kompakten Fragebogens wäre bei Dialysepatienten eine einfache, schnelle und nicht apparative Methode zur frühzeitigen Erkennung von Symptomen autonomer Funktionsstörungen.

Ziel dieser Arbeit ist es herauszufinden, ob anhand des COMPASS-31 Fragebogens bei Dialysepatienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Prävalenz von Symptomen einer AD besteht oder nicht.

Zusätzlich zu den Ergebnissen des Fragebogens zur autonomen Funktion werden die Patienten auch auf das Auftreten objektiver Parameter der AD untersucht, in diesem Fall die IDH.

Sie ist ein messbarer Bestandteil der AD und soll mit den Ergebnissen des COMPASS-31 auf mögliche Zusammenhänge überprüft werden.

Das frühzeitige Erkennen von AD Symptomen könnte eine prophylaktische bzw. therapeutische Intervention im klinischen Alltag ermöglichen. Langfristig könnte hierdurch eine Verbesserung der Lebensqualität und Prognose der Patienten zu erhoffen sein.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Diese Dissertation ist Bestandteil einer Cross Over Studie mit dem Titel „Austausch von Citrat gegen Acetat bei einer Bikarbonat basierenden Hämodialyse“ (NCT02745340).

Sie vergleicht zwei unterschiedliche Zusammensetzungen von Dialyselösungen auf verschiedene Parameter zu drei Zeitpunkten an einem gemeinsamen Patientenkollektiv. Die wichtigste Fragestellungen war dabei, ob Citrat als Zusatzmittel bei der Bikarbonat basierenden Hämodialyse dem Acetat als Mittel überlegen ist. Primäre Endpunkte, die untersucht wurden, waren dabei die mögliche Überlegenheit bezüglich des Einflusses auf die Hämodynamik wie Blutdruck, Pulswellengeschwindigkeit und den Augmentationsindex. Innerhalb der sekundären Endpunkte lag der Fokus auf dem Auftreten möglicher Nebenwirkungen. Dazu zählen auch vor allem die autonome Dysfunktion und die Häufigkeit intradialytischer Blutdruckabfälle (Tabelle 6).

Diese Arbeit bezieht sich auf die Untersuchungen der AD und der IDH im Allgemeinen innerhalb des Patientenkollektives der Studie sowie die der gesunden Kontrollgruppe. Die Zeitpunkte der Symptom- und Datenerhebung beschränkten sich dabei auf die einheitliche Erstuntersuchung der Studienteilnehmer.

Die Einschlusskriterien waren ein Alter über 18 Jahren und Patienten, die seit mindestens 90 Tagen an drei Tagen in der Woche eine Dialyse erhielten. Dabei war die Mindestdauer einer Sitzung auf vier Stunden Dialysezeit festgesetzt worden.

Tabelle 6: Die sekundären Endpunkte der Citrat / Acetat Studie

---

<b>Sekundäre Endpunkte</b>
Auftreten oder Veränderung bezüglich:
<b>autonomer Dysfunktion</b>
<b>Häufigkeit intradialytischer Hypotensionen</b>
und weiterer Nebenwirkungen.

---

Ausschlußkriterien waren eine fehlende Einwilligung des/der Patienten/in, Schwangerschaft oder eine aktuell bestehende Infektion.

117 Hämodialyse-pflichtige Patienten wurden im Zeitraum von drei Monaten bis einschließlich Juni 2016 angesprochen, 88 von ihnen in die Studie eingeschlossen (Abbildung 7).

Zwei zusammengehörige Einrichtungen eines Dialysezentrums in München, Bogenhausen und Neuperlach, dienten der Rekrutierung und waren Ort der Untersuchung wie auch der Datenerhebung. Alle Teilnehmer wurden erst nach schriftlicher Zustimmung bei Einwilligungsfähigkeit, ärztlicher Einschätzung und nach Erfüllung der Kriterien aufgenommen. Eine Beschreibung der Studie und des Ablaufs wurde den Patienten zusammen mit der Einverständniserklärung ausgehändigt.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München genehmigt und anschließend registriert (NCT02745340).

Für die Erhebung der Daten dieser Doktorarbeit erhielt jeder der Teilnehmer den COMPASS-31 Bogen mit 31 Fragen zu Symptomen autonomer Dysfunktion.

Zusätzlich wurde eine Excel©-Tabelle aus den PC Dokumentationen der Zentren erstellt (via MedvisionNEPHRO 7©). Persönliche Grunddaten der Patienten sowie Krankheiten, Komorbiditäten, Medikation, laborchemische Blutwerte und dialysespezifische Parameter wurden verzeichnet.

Des Weiteren wurden die Blutdruckwerte jedes Teilnehmers bei jeder der Dialysesitzungen in einem Zeitraum von drei Monaten auf das Auftreten von Hypotonien hin untersucht, extrahiert, dokumentiert und analysiert. 83 der 88 Studienteilnehmer gingen in die Befragung ein.

Für die gesunde Kontrollgruppe wurden Personen mit den zutreffenden Kriterien mittels Ausschreibung gesucht und ebenfalls nach schriftlicher Zustimmung in die Studie aufgenommen.

Für die COMPASS-31 Befragung zu den Symptomen der AD wurden insgesamt 200 gesunde Personen angesprochen und 148 nach Erfüllung der Kriterien und Zustimmung zur Studie eingeschlossen .

Kriterien für die gesunde Kontrollgruppe waren ebenfalls ein Mindestalter von 18 Jahren, ohne bekannte Nierenerkrankung oder einer (akuten) Infektion sowie die unterschriebene Aufklärung. Da die autonome Regulationsfähigkeit im Alter bekanntermaßen abnimmt, wurde darauf geachtet, dass der Altersdurchschnitt der Gesunden dem der Patienten ähnlich war.

Die 148 Teilnehmer der gesunden Kontrollgruppe wurden ambulant in einem Zeitraum von 20 Monaten (August 2016 - März 2018) befragt.



## 2.2 Die Erfassung der Symptome autonomer Dysfunktion

Anhand des COMPASS-31 Fragebogen wurden in dieser Studie die Patienten und die gesunden Kontrollen zu Symptomen einer AD befragt. Der im Durchschnitt acht-minütige Fragebogen wurde den Teilnehmern im Rahmen der Untersuchungen zur Studie separat zur Bearbeitung vorgelegt (siehe Dokument im Anhang 8.3). Dabei wurde im Vorhinein nicht erwähnt, dass es sich explizit um Fragen zu einer AD handelt, um eine den Personen eventuell bekannte AD Diagnose als Störfaktor im Beantwortungsprozess zu vermeiden. Die Fragenkomplexe zu den einzelnen Symptomen beziehen sich auf einen zurückliegenden Zeitraum von einem bis fünf Jahren. Personen, die kein Deutsch verstehen oder lesen konnten, wurden von der Befragung ausgeschlossen, um die Einheitlichkeit der Fragestellungen und Formulierungen gewährleisten zu können. Teilnehmer, die Einschränkungen durch Schreib- oder Sehstörungen hatten, wurden Passagen vorgelesen und deren Antworten dokumentiert. Gründe für den nachträglichen Ausschluss aus der Wertung waren inhaltliche oder formelle Fehler oder die unvollständige Bearbeitung, welche eine korrekte Auswertung verhinderten. Anschließend wurden die zuvor durch Nummerierungen anonymisierten Bogen in einem Ordner zur späteren Auswertung abgeheftet. Den Patienten und Kontrollen wurden dieselben Nummern zugeteilt, die auch innerhalb der Acetat/Citrat Studie verwendet wurden. So konnten die Ergebnisse des Fragebogens zusammen in den großen Datenpool der gesamten Studie eingebunden, ausgewertet und korreliert werden.

Bei der Auswertung des Fragebogens wurden die Häufigkeiten der Beschwerden und die Stärke der Ausprägung in den einzelnen Domänen unterschiedlich gewichtet. Dazu wurde der jeweiligen Antwortmöglichkeit in einem separaten Indexblatt (siehe Anhang 8.3) die Höhe des Scores zugeteilt. Die Domäne „Orthostatik“ beispielsweise enthält vier der 31 Fragen. In der dritten Frage („Wie würden Sie die Ausprägung der Symptome beschreiben“) gibt es drei Antwortmöglichkeiten: „Gering“, „Mittel“ und „Schwer“. Jede Antwort wurde dabei mit einer bestimmten Anzahl von Punkten gewichtet, die nun für die jeweiligen Domänen zunächst innerhalb der Kategorie manuell zusammengezählt und dann in ein Programm eingetragen wurden. Das Programm Excel© (Firma Microsoft®; Version 16.3) wurde dabei für die Dokumentation der Ergebnisse und für die Berechnung des endgültigen Scores genutzt. Es errechnete dabei nach Hinterlegung einer Formel jeweils die Unterscores aus den Punkten der Fragen sowie nach Anwendung des Gewichtungsfaktors den Gesamtscore. Für die statistische und graphische Auswertung konnten die Daten dann einfach in das jeweilige Programm

Tabelle 7: Beispiel\* zur Berechnung des COMPASS-31 Score

	A	B	C	D	E	F	G	H
1	<b>Patient 1</b>	Orthostase (Frage 1-4)	Vasomotor. (5-7)	Sekretom. (8-11)	Gastroint. (12-23)	Blase (24-26)	Pupillom. (27-31)	Gesamt Score
2	Einzelsscore	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>0</b>	<b>7</b>	<b>23</b>
3	Gewichtungsfaktor	4	0,833333..	2,14285..	0,8928..	1,111..	0,33333..	--
4	Gesamtscore	16,00	0,00	8,57	7,14	0	2,33	<b>34,05**</b>

\* Das ursprüngliches Format und die Berechnungen erfolgten in einer Excel© Tabelle mit insgesamt 83 Patienten und 140 gesunden Kontrollen.

\*\* Gesamtscore nach folgender Formel in Excel© berechnet: =SUMME(B2\*B3;C2\*C3;D2\*D3;E2\*E3;F2\*F3;G2\*G3)

eingebunden werden. Tabelle 7 erläutert die Auswertung und die Anwendung der Formeln zur Berechnung der Endergebnisse. Auf diese Weise konnten nicht nur die Gesamtscores, sondern auch die der Domänen im Einzelnen für weitere Auswertungen genutzt werden.

### 2.3 Definition und Erfassung der intradialytischen Hypotension (IDH)

Intradialytische Blutdruckabfälle sind häufige, schwerwiegende Nebenwirkungen der Dialysebehandlung mit Einflüssen auf das Überleben der Patienten. Sie wird unter anderem mit der AD assoziiert (Kersh et al. 1974).

Die angegebene Prävalenz der IDH ist in Studien sehr unterschiedlich, da die Definitionen dazu bisher zu unterschiedlich sind. Die beiden Institutionen für die Herausgabe von Richtlinien, die „Kidney Disease Outcomes Quality Initiative“ (KDOQI) und die „European Best Practice Guideline“ (EPBG) stellen fest, dass bisher keine einheitliche, evidenz-basierte Empfehlung für die Definition der IDH herausgegeben werden konnte (Flythe et al. 2015).

Diese Guidelines definieren die intradialytische Hypotension als einen Abfall des Blutdrucks während der Dialyse von mehr als 20mmHg systolisch bzw. >10mmHg MAP Abfall im Vergleich zum prädialytischen Druck zusammen mit Symptomen wie Krämpfen, Kopfschmerz, Erbrechen, Brustschmerzen oder medizinischer Intervention (K/DOQI 2005). Anhand aller acht Definitionen wurden nun in dieser Arbeit die Blutdruckwerte der Teilnehmer auf das Auftreten von Hypotonien während der Dialyse hin untersucht, in Excel© dokumentiert und ausgewertet (Abbildung 6 A). Patienten, die in über 30 % der Dialysesitzungen in einem Zeitraum von 3 Monaten IDHs zeigten, wurden als IDH positiv in ihrer jeweiligen Kategorie gewertet. War dies nicht der Fall, galten sie als IDH negativ. Der Definition mit einem Blutdruckabfall von unter 90mmHg systolisch galt dabei wegen ihrer mortalitätsprädiktiven Eigenschaft eine besondere Aufmerksamkeit.

Alle Patienten an Dialysemaschinen wurden standardmäßig überwacht bezüglich ihrer Vitalparameter. Die Blutdrücke wurden in regelmäßigen Abständen in beiden Zentren vor und während der Sitzung erhoben und in dem Dialyseprogramm Nephro7® tabellarisch gespeichert. So ließen sich die einzelnen Sitzungen auch retrospectiv genau verfolgen und dokumentieren (siehe Abbildungen 7a und b). Im Durchschnitt wurde der Blutdruck einmal vor und einmal nach der Sitzung sowie stündlich während der Sitzung gemessen. Das Personal nutze dabei die für die Patienten jeweils passenden Blutdruckmanschetten. Gehäufte Messungen deuteten meistens auf deren Notwendigkeit hin. Die Messungen wurden unabhängig von dieser Studie standardmäßig vom Fachpersonal der Pflege durchgeführt. Intradialytische Blutdruckabfälle, die zusätzlich eine definierte Intervention nach sich zogen, wurden ebenfalls aus der digitalen Dokumentationsliste der einzelnen Sitzung entnommen (Abbildung 6 A). Der zeitliche Rahmen der Dokumentation umfasste die letzten drei Monate der Dialysebehandlung bis hin zum Erhebungszeitpunkt.

Pro Dialyse-Sitzung (3x/Woche) wurde der Blutdruck (systolisch/diastolisch & mittlerer arterieller Druck) zunächst direkt vor der Dialyse für die Studie dokumentiert. Anschließend wurde der niedrigste dieser Werte während der Dialyse festgehalten und beide Werte auf das Auftreten einer intradialytischen Hypotonie hin untersucht. Der Beobachtungszeitraum aller Patienten belief sich auf 3 Monate und enthielt 39 Sitzungen. Tabellarische Berechnungsformeln für die einzelnen Definitionen der IDH halfen, um die positiven Kriterien zu identifizieren. Durch einzelne Berechnungsspalten in der erstellten Excel-Tabelle konnten anschließend die auf die Definitionen zutreffenden IDHs erkannt und nur diese für die Statistik exportiert werden.

Zu verwertende Daten waren neben dem COMPASS-31 Fragebogen digitale sowie eingescannte Patienteninformationen des Dialysezentrums. Die Tabellen 8 und 9 stellen exemplarisch den Untersuchungsvorgang zur IDH eines Patienten dar.

Tabelle 8: Die Grunddaten zur Berechnung der IDH

<u>Patient 1</u>												
Datum Dialyse	Sitzungen	SYS prä Dialyse	DIA prä Dialyse	MAP prä.	SYS Hypo	DIA Hypo	MAP Hypo	Abfall SYS	Abfall DIA	MAP Abfall	MAP positiv?	Sympt./ Interv.?
08.07.16	39	153	95	114	126	78	94	27	17	20	1	0
06.07.16	39	115	76	89	93	66	75	22	10	14	1	0
06.06.16	39	102	62	75	97	54	68	5	8	7	0	0
04.05.16	39	129	73	92	106	61	76	23	12	16	1	0
29.04.16	39	113	61	78	105	50	68	8	11	10	1	0
25.04.16	39	115	65	82	96	60	72	19	5	10	1	0

SYS/DIA prä. Dialyse und Hypo.: Die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte vor Dialysestart sowie der niedrigste Blutdruck während der Dialyse (Hypo.)

MAP prä. und Hypo.: Die mittleren arteriellen Drücke vor und in der hypotonen Phase

Abfall SYS/DIA/ MAP: Abfall des Blutdrucks in mmHg systolisch und diastolisch und mmHg Abfall im mittleren art. Druck

MAP positiv: JA(1) / NEIN (0) berechnet mit Formel. Symptome/Intervention: JA (1) NEIN (2) entnommen aus Doku.

Tabelle 9: IDH Definitionen nach Hinterlegung von Berechnungsformeln (1 = IDH positiv / 2 = IDH negativ).

Patient 1								HEMO	KDOQI
Datum*	FALL 20	FALL 30	Nadir 100	Nadir 90	Fall20Nadir90	Fall30Nadir90		positiv?	positiv?
08.07.16	1	1	0	0	0	0		0	1
06.07.16	1	1	1	0	0	0		0	1
06.06.16	0	0	1	0	0	0		0	0
04.05.16	1	1	0	0	0	0		0	1
29.04.16	0	0	0	0	0	0		0	1
25.04.16	0	1	1	0	0	0		0	1
Gesamt (n)	3	4	3	0	0	0		0	5
30% (Ja/Nein)	0	0	0	0	0	0		0	0

Berechnung der dichotomen Variablen mittels tabellarischen Excel®-Formeln z.B. =@WENN(N3>19;{1};{0})  
 \* Datum der 6 von 39 Sitzungen in 3 Monaten, in welchen sich mindestens bei einer von acht IDH Definitionen positive Werte zeigten nach automatischen Ausschluss aller IDH-negativen Sitzungen (n=33).

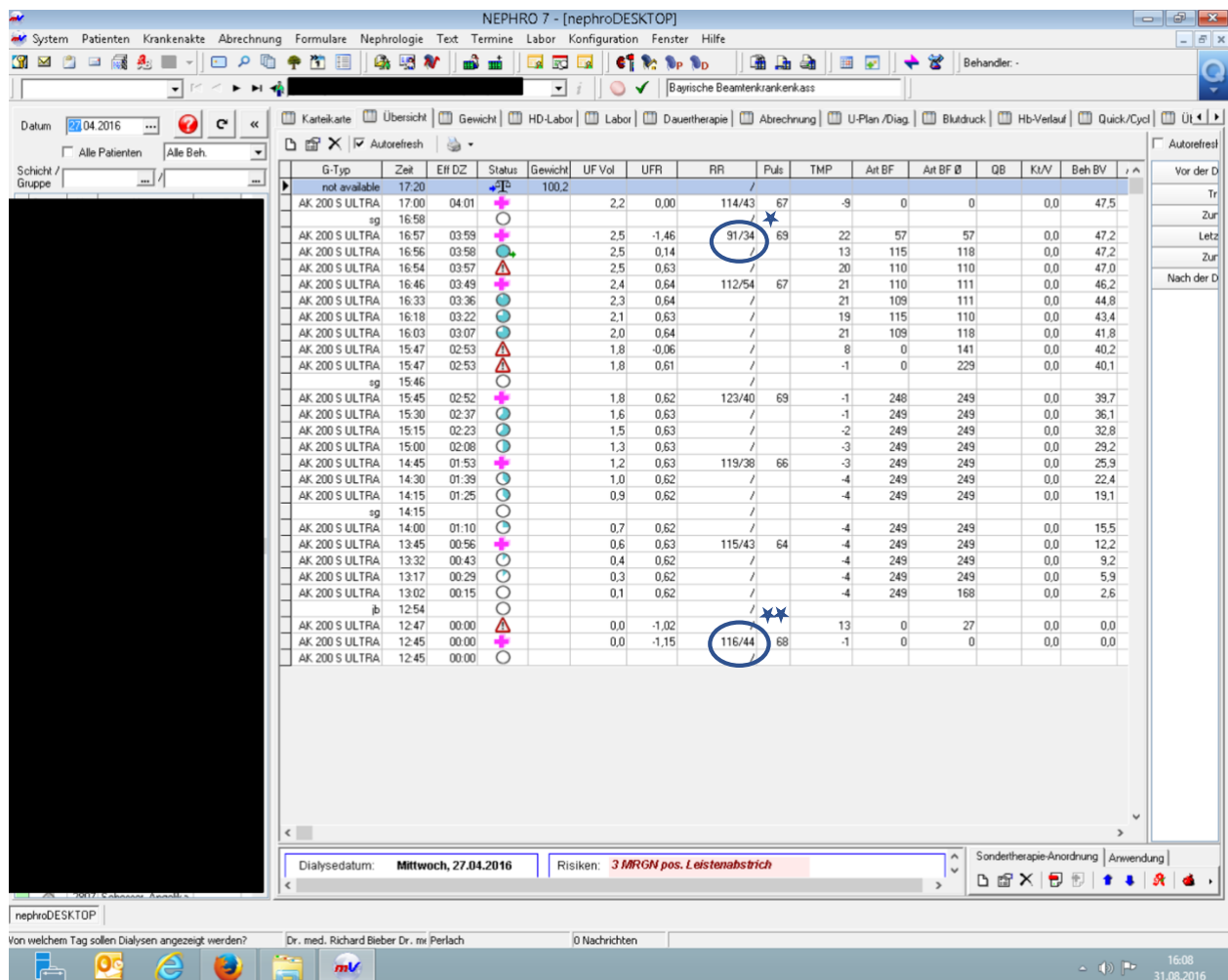


Abbildung 6 a: Die Dokumentation der Blutdruckverläufe vor und während der Dialyse.

(Screenshot Dialyseprogramm Nephro7®; Patientendaten geschwärzt). \* positive IDH während der Dialyse  
 \*\* Blutdruck vor der Dialyse.

Datum	Leistungen	Inhalt	Anhang	Erstellt
11.07.2016	Nein	HJU- Termin am 21.07.2016 nach HD!		Perlach
09.07.2016	Nein	5,3/3,5 BI BZ vor HD-101mg/dl->14IE Actraphane s.c. Guter AZ, RR gut, schmerzfrei,Ferse wird von HÄ gesehen. Bitte HJU-Termin.Mac/BI		Perlach
07.07.2016	Nein	3,7/3,5-3,2 BZ v.HD 137mg% m RR sinkt--UF auf 3,2 red. jba1c 5,9 gut. Mac/sz		Perlach
05.07.2016	Nein	5,6/3,5 BZ v. HD 128mg% 14I.E. Actraphane 30,SpO2 100% mv Viel Gew., keine Urinausscheidung mehr.US-Ödem li-VW Ferse jeden 2.Tag i. Heim.Mac, mv		Perlach
02.07.2016	Nein	4,3/3,5 BZ 99 mg/dl, ms, o.k.A.		Perlach
30.06.2016	Nein	4,1/3,5 BF BZ 171 mg/dl, Schmerzen im Fuß heute stark, Ulcus an der Ferse wenig belegt, will kein Schmerzmittel.A./BI		Perlach
28.06.2016	Nein	4,5--3,5, BZ vor HD 147mg/dl j.b, 14 IE geg. j.b SpO2 100% Lt.Heim keine Urinausscheidung mehr-bitte in PC. Mac/jb		Perlach

Abbildung 6 b: Die Dokumentation möglicher Symptome und Interventionen bei positiver IDH.

(im Bild markiert: Abfall des Blutdrucks mit Reduktion der Ultrafiltration als Intervention; Screenshot Dialyseprogramm Nephro7®; Patientendaten geschwärzt)

## 2.4 Statistik

Die Auswertung und statistischen Berechnungen wurden mit dem Statistik-Programm SPSS von IBM© (Version 23.0) erstellt und mit dem Grafikprogramm Adobe Illustrator© visualisiert. Die Resultate der Auswertungen wurden als statistisch signifikant angesehen, wenn der p-Wert kleiner 0,05 war ( $p < 0,05$ ). Da bei dem COMPASS-31 Score das Charakteristikum einer diskreten Variable vorliegt, und die zu korrelierenden IDH Werte binären Charakters sind, wurden nicht-parametrische Testmodelle wie der Mann-Whitney U Test zur Analyse genutzt. Derselbe Test verglich den COMPASS-31 Score der HD Patienten mit der gesunden Kontrollgruppe auf mögliche signifikante Unterschiede. Zur Berechnung der Effektstärke beziehungsweise der Aussagekraft der Ergebnisse wurde der r-Wert bestimmt (Korrelationskoeffizient von Pearson, siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Die Einteilung und Berechnung der statistischen Effektstärke nach (Zürich 2018)

<b>r-Wert</b>	<b>Effektstärke</b>
$r < 0,1$	Schwach
$0,1 < r < 0,3$	Mittel
$r > 0,5$	Stark

$$r = \left| \frac{z}{\sqrt{n}} \right|$$

Für Vergleiche des COMPASS-31 Score mit intradialytischen Hypotensionen wurde der Mann-Whitney-U Test verwendet. Korrelationen zweier diskreter Variablen konnten anhand des Spearman Koeffizienten bestimmt werden, diskret-binäre kombinierte Variablen mit dem Pearson's- Korrelationskoeffizienten. Multiple lineare Regressionsmodelle zur Überprüfung von Einflussgrößen des Score und seiner Subdomänen wurden zur Signifikanztestung angewandt. Der Chi Quadrat Test wurde für Vergleiche zweier nominaler Parameter verwendet. Der exakte-Test-nach-Fisher diente zur Überprüfung auf Signifikanzen kleinerer Fallzahlen. Weitere Adjustierungen, besonders nach Alter und Geschlecht wurden ebenfalls mittels Spearman Korrelation errechnet. Der COMPASS-31 Score diente dabei als Zielgröße. Die erste Einflussgröße war die Einteilung der Gruppen in Patienten und die gesunden Kontrollprobanden, die zweite Einflussgröße das Alter oder Geschlecht. Prognosen zur Zugehörigkeitswahrscheinlichkeit zu den Gruppen (dichotom) wurden durch eine logistische Regression errechnet.

Verschiedene Studien, die bei einem Patientenkollektel erstmalig den COMPASS-31 Fragebogen angewandt hatten, entwickelten mittels statistischer Analysen einen Trennwert des berechneten Score (Singh et al. 2019) (Drulovic et al. 2017). Dieser Cut-Off-Wert soll zur bestmöglichen Identifizierung einer AD innerhalb der validierten Gruppe dienen. Werte unterhalb oder oberhalb des Score würden somit die Wahrscheinlichkeit an einer autonomen Dysfunktion zu leiden reduzieren oder erhöhen. Wir verglichen dabei jedoch die COMPASS-31 Werte der gesunden Kontrollgruppe mit denen der Patienten, da es innerhalb des Patientenkollektivs keine weiteren objektiven Variablen gab, die eine AD von einer normalen autonomen Funktion trennen konnte. Die Receiver Operating Characteristic (ROC), auch Grenzwertoptimierungskurve genannt, war hier die statistische Methode der Wahl, ebenso wie die Berechnung des optimalen Schwellenwertes mit dem Youden Index. Die „Fläche unter der Kurve“ („area under the curve“) diente als Wert für die Effektgröße bei der ROC Analyse. Als abhängige Variable diente die Höhe des COMPASS-31 Score generell, die unabhängige Variable war die Einteilung in Dialysepatient gegenüber gesunder Kontrollproband.

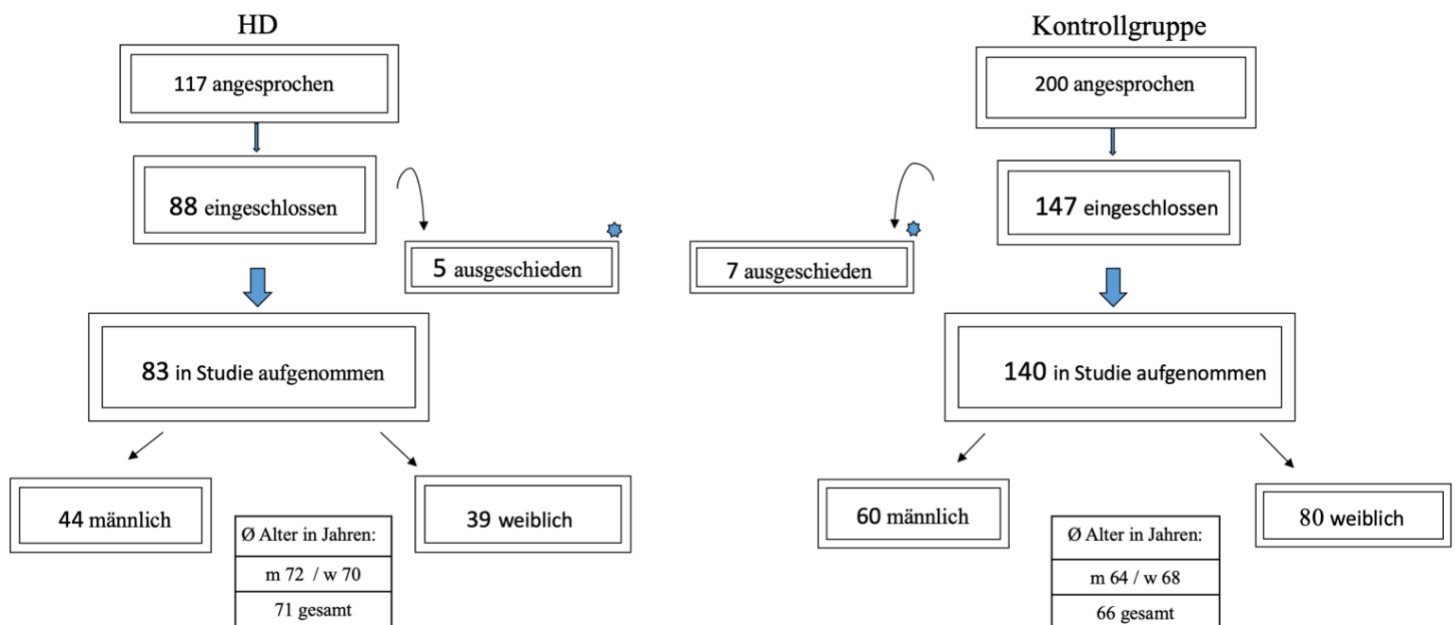
### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Charakteristiken der Studienpopulation

88 Patienten aus zwei Dialysezentren in München und 147 Kontrollprobanden wurden dafür im Rahmen einer randomisierten Cross-Over-Studie (Acetat/Citrat Studie) rekrutiert. 83 der 88 chronischen Dialysepatienten aus zwei zusammenhängenden Dialysezentren (Bogenhausen und Neuperlach) wurden in die Studie eingeschlossen und konnten zur AD befragt werden (94%).

Von den 88 (n=88) Teilnehmern nahmen fünf (n=5) nicht an der Befragung teil. Davon konnten drei Personen (n=3) kein Deutsch bzw. nicht lesen, eine Person verstarb (n=1) bzw. wechselte den Dialyseort (n=1). Fehlerhaft ausgefüllte Fragebögen wurden ebenfalls nicht übernommen.

140 Fragebögen der 147 Teilnehmer der in der Kontrollgruppe untersuchten Patienten konnten ausgewertet werden. Gründe für den Ausschluss aus der Wertung waren inhaltliche oder formelle Fehler oder die unvollständige Bearbeitung, welche eine korrekte Auswertung verhinderten (Abbildung 7).



**Abbildung 7:** Flow Chart der Studienpopulation

\* Gründe des Ausscheidens: Sprechen und Kommunikation nicht möglich; Umzug; Tod; fehlerhaftes Ausfüllen des Fragebogens.

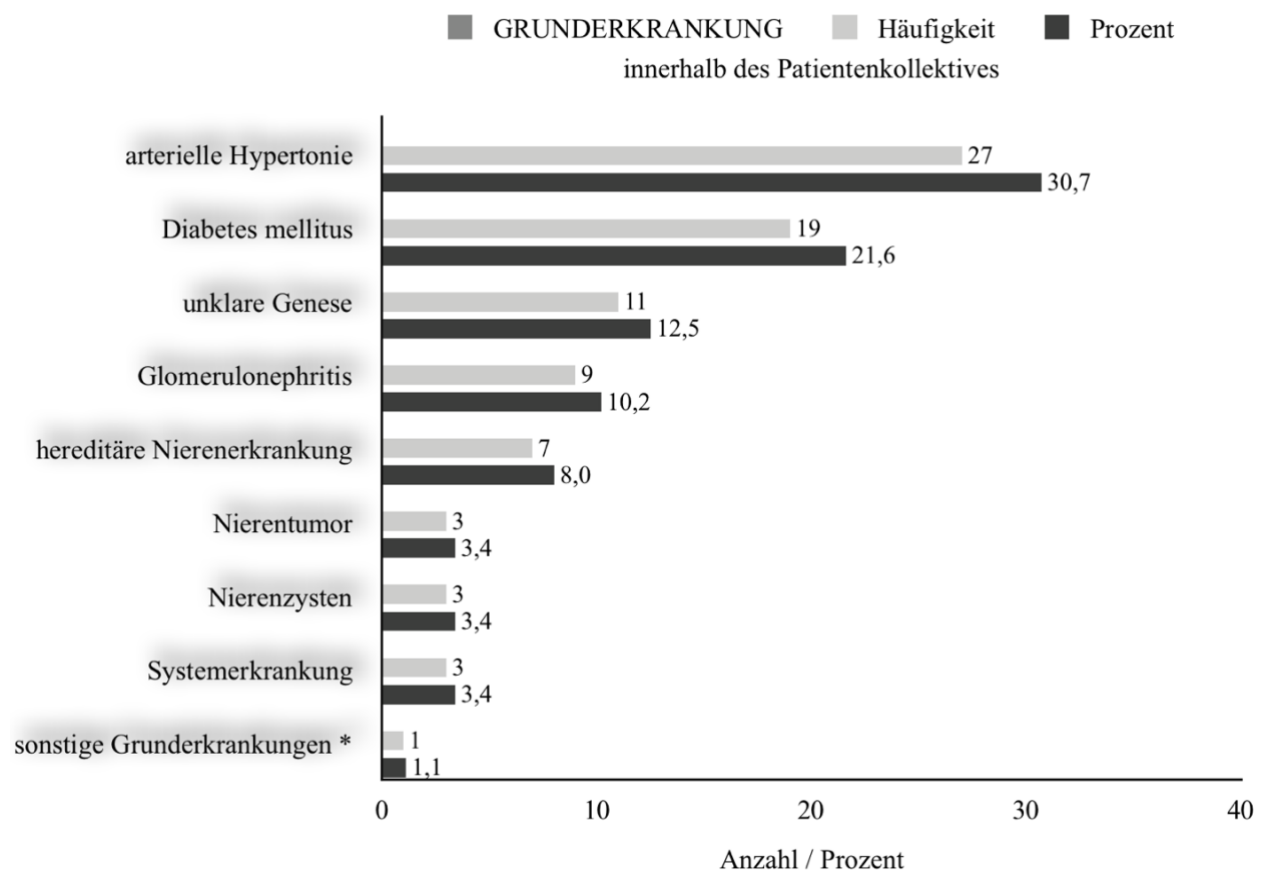


46,6% (n=39) der Dialysepatienten waren weiblich, 53,4% (n=44) männlich. Im Vergleich dazu zählte die gesunde Kontrollgruppe 55,8% weibliche (n=80) und 60% männliche (n=65) Teilnehmer.

Der Altersdurchschnitt der Hämodialyse-Population in den Zentren betrug 71 Jahre (SD 15,2), mit einem Durchschnitt von 71,7 Jahren (SD 14,9) bei den Männern und 69,9 Jahren (SD 15,6) bei den Frauen. Die gesunde Kontrollgruppe lag mit ihrem Altersdurchschnitt von 66 Jahren (m:w = 64:68) unter dem der Patienten.

### 3.1.2 Charakterisierung der Hämodialyse - Population

Der häufigste Grund für das terminale Nierenversagen innerhalb der Studienkohorte war die arterielle Hypertonie mit 27 der 88 Teilnehmer, gefolgt von 19 Patienten mit einem Diabetes Mellitus (Abbildung 8). Diese Ergebnisse decken sich mit der Studienlage, die sich mit den Ursachen des terminalen Nierenversagens auseinandergesetzt haben (Gansevoort et al. 2013).



**Abbildung 8:** Die Grunderkrankungen der Patienten als potentielle Ursache des Nierenschadens im Balkendiagramm

\* Kontrastmittel-Nephropathie, toxisches Nierenversagen, Z.n. akutem Nierenversagen, lymphoproliferative Erkrankung, infektiöse Ursache

Die Dialysezentren hatten alle vorhandenen Gesundheitsdaten sowie Arztbriefe digitalisiert und in einer Datenbank für jeden Patienten individuell gespeichert. Aus Diagnose- und Medikamentenlisten, Laborwerten, Untersuchungen konnten somit einheitlich die nötigen Informationen entnommen und in die Datenbank der Studie eingebunden werden.

Es zeigt sich nach der Auswertung der Daten auch hier die deutliche Gewichtung der Untergruppen von Risikofaktoren für das terminale Nierenversagen wie die arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämien, KHK und Übergewicht (Tabelle 11). Zudem kommen die für Dialysepatienten prognosebestimmenden strukturellen Herzerkrankungen hinzu. Erscheinungsformen wie Rhythmusstörungen oder die linksventrikuläre Hypertrophie wurden hierfür ebenfalls erfasst.

Die Ergebnisse zur autonomen Dysfunktion und zur intradialytischen Hypotonie lassen sich untereinander und mit den vorhandenen Komorbiditäten auf mögliche Korrelationen hin untersuchen.

Die folgende Tabelle 11 zeigt eine Zusammenfassung der wesentlichen Charakteristika der Studienpopulation und dem zugehörigen COMPASS-31 Score.

Tabelle 11: Die Charakteristika der Studienpopulation

Parameter	HD-Patienten	Kontrolle	COMPASS31 Score (Median)
Anzahl (n)	83	140	16,5 / 3,3
Alter Ø (Bereich)	71 (31 -93)	66 (21-85)	—
Geschlecht (w/m)	39 / 44	80 / 60	25 / 15 4 / 2
BMI in kg/m <sup>2</sup>	24,7	24,2	—
Dialysepflicht Ø Monate (SD)	44 (38,6)	—	—
Volumenzug in kg (IQR)	1,1 (2,1)	—	—
Kt/V Ø (SD)	1,2 (0,2)	—	—
KHK (n)	29 (35%)	—	22
Myokardinfarkt (n)	18 (22%)	—	21
Herzinsuffizienz (n)	9 (11%)	—	19
pulmonale Hypertonie (n)	7 (8%)	—	33
Herzrhythmusstörungen* (n)	16 (19%)	—	31
Vorhofflimmern	19 (23%)	—	19
Herzschrittmacher (n)	6 (7%)	—	31
Herzklappenitien (n)	19 (23%)	—	32
Apoplex (n)	17 (21%)	—	22
Arteriosklerose (n)	29 (35%)	—	19
Hypercholesterinämie (n)	37 (45%)	—	22
arterielle Hypertonie (n)	75 (90%)	—	17
Diabetes M. (n: Typ I / II /k.A.)	29 (35%)	—	15
Adipositas (n)	41 (49%)	—	16
COPD (n)	7 (8%)	—	22
Neoplasien** (n)	30 (36%)	—	24
GIT - Erkrankungen*** (n)	25 (30%)	—	21
GIT - Blutung	6 (7%)	—	31
Rheuma. Erkrankung	8 (10%)	—	32
Nikotinabusus	16 (19%)	—	15
Hospitalisierungen****	69 (83%)	—	17

Parameter (n)	HD-Patienten	Kontrolle	COMPASS31 Score (Median)
Depression	8 (10%)	—	26
andere psych. Erkrankung	1 ( 1%)	—	50
antihypertensive Medikation	78 (95 %)	—	17
IDH Fall 20mmHg	32 (39%)	—	16
IDH Fall 30mmHg	21 (26%)	—	21
IDH Fall 20mmHg Nadir 90	3 (4%)	—	35
IDH Fall 30mmHg Nadir 90	1 ( 1 %)	—	35
IDH Nadir 100mmHg	12 (15%)	—	16
IDH Nadir 90mmHg	4 ( 5%)	—	25
IDH HEMO Kriterium	1 ( 1 %)	—	14
IDH KDQOI ohne Symptome	44 (54%)	—	16
IDH Fall20mmHg (1/Monat)	77 (94%)	—	17
IDH Fall30mmHg (1/Monat)	72 (88%)	—	16
IDH Fall 20mmHg Nadir 90 (1/Monat)	31 (38%)	—	14
IDH Fall 30mmHg Nadir 90 (1/Monat)	29 (35%)	—	14
IDH Nadir 100mmHg (1/Monat)	49 (60%)	—	15
IDH Nadir 90mmHg (1/Monat)	37 (45%)	—	15
IDH HEMO Kriterium (1/Monat)	21 (26%)	—	17
IDH KDQOI ohne Symptome (1/Monat)	78 (95%)	—	17

## Erläuterungen zu Tabelle 11:

<b>BMI</b> =Body Mass Index	<b>Hypercholesterinämie:</b>	<b>arterielle Hypertonie:</b>
*ohne VHF	Wenn in der Diagnosen	Diagnosen Liste /
** Tumore; Metastasen, Leukämie; Lymphom	Liste hinterlegt oder	Antihypertensiva in
*** z B. Leberzirrhose, Pankreatitis; Divertikulitis	Lipidsenker in	Medikamentenliste /
**** innerhalb d. letzten 24 Monate;	Medikamentenliste	RR >140 mmHg syst. / >90 diast.
Adipositas = BMI >25	vorhanden oder das	
	Gesamtcholesterin	
	>240mg/dl)	

## 3.1.3 Blutdruckregulierende Medikamente

100% der männlichen Studienteilnehmer nahmen Blutdruckmedikamente ein. Bei den Frauen lag der Anteil bei 87,8 % (Tabelle 12). Insgesamt nahmen 78 der 83 Patienten Antihypertensiva ein (95%). Zu Beginn der Auswertung muss jedoch die Frage beantwortet werden, ob Dialysepatienten laut Auswertung des COMPASS-31-Scores unter Symptomen einer autonomen Dysfunktion leiden und diese einen signifikanten Unterschied zur gesunden Kontrollgruppe zeigen.

Tabelle 12: Übersicht über die Blutdruckmedikationen des Patientenkollektivs mit zugehörigem Score.

Medikamente in Anzahl (n) und Prozent	männlich	weiblich	gesamt	COMPASS-31 (median)
ACE Hemmer	13 (27,7%)	15 (36,6%)	28 (31,8%)	18
AT 1 Rezeptor Blocker	13 (27,7%)	11 (26,8%)	24 (27,3%)	17
Calciumantagonisten	22 (46,8%)	21 (51,2%)	43 (48,9%)	16
direkte Vasodilatoren	7 (14,8%)	6 (14,6%)	13 (14,7%)	26
Beta - Blocker	41 (87,2%)	28 (68,3%)	69 (78,4%)	16
Diuretika	41 (87,2%)	32 (78%)	73 (83%)	17
Andere RR Medikamente	16 (33%)	5 (12,2%)	21 (23,8%)	16

### 3.2 Dialysepatienten zeigen Symptome autonomer Dysfunktion im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe

Der Score-Mittelwert betrug bei den HD Patienten 21 Punkte mit einem Median von 16 Punkten.

In der Kontrollpopulation wurde ein mittlerer Score von 5 mit einem Median von 3,3 Punkten erreicht ( $p < 0,01$ ).

Die Auswertungen des Fragebogens der 83 Dialysepatienten wurden in Relation zu den 140 Kontrollen bezüglich ihrer COMPASS-31-Scores gesetzt.

Die Werte wurden in Abbildung 9 in Form zweier Boxplots grafisch gegenübergestellt. Der Score der Dialysepatienten als Referenz für die Symptomausprägung war gegenüber der gesunden Kontrollgruppe um das Fünffache erhöht.

Es konnte ein hochsignifikanter Unterschied ( $p < 0,01$ ) zwischen Dialysepatienten und Kontrollen bezüglich der Symptome einer autonomen Dysfunktion errechnet werden (Tabelle 13).

Tabelle 13: Auswertung des COMPASS-31 Fragebogens mit Gegenüberstellung von Dialysepatienten und gesunder Kontrollgruppe.

COMPASS31	HD-Patienten	gesunde Kontrolle	p-Wert**
Eingeschlossen (n)	83 (94,3%)	140 (95,2 %)	
Ausgeschlossen (n)	5 (5,7%)	7 (4,8%)	
Gesamt (n)	88 (100%)	147 (100%)	
Mittelwert	21	5	0,0000 ( $p < 0,01$ )*
Median	16	3	0,0000 ( $p < 0,01$ )*
IQR	24	15	
SD	8	7	
Min/Max	0 / 68	0 / 34	

IQR: Interquartilenabstand; SD: Standardabweichung \* Mann-Whitney Testung; Signifikanz (2-seitig)

\*\* Adjustiert auf Störgröße Alter: Regressionskoeffizient: 0,072 / lineare Regression p-Wert: 0,148

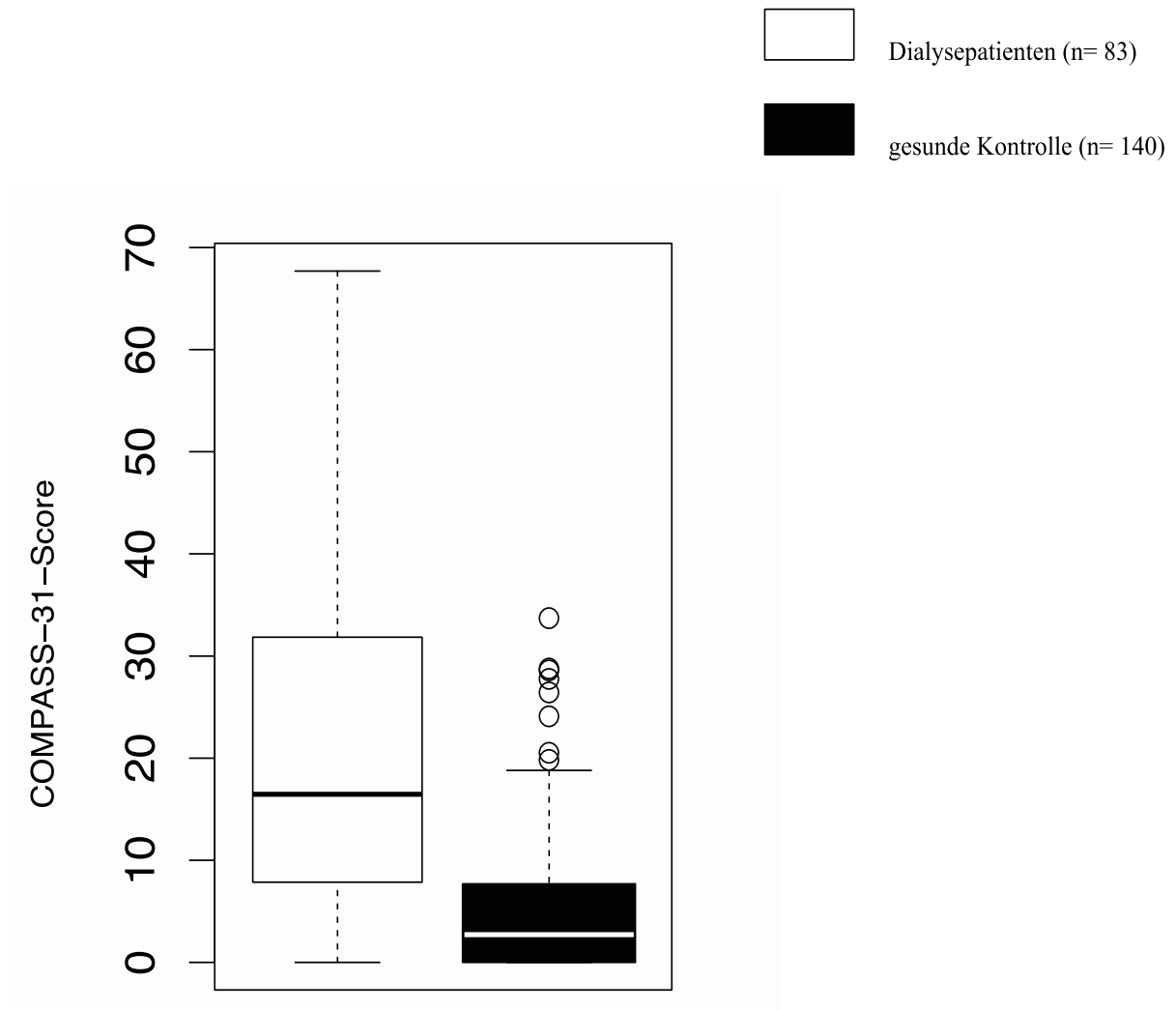


Abbildung 9: Graphische Darstellung der Unterschiede bei Dialysepatienten im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe bezüglich der Verteilung und Höhe des COMPASS-31-Score.

\*

\*Testverfahren: Mann-Whitney -U;  
abhängige Variable: COMPASS-31 Score; Gruppierungsvariablen: Dialysepatienten vs. Kontrollen.  
Auf Grund der Rangsumme besteht zwischen der Gruppe „Dialysepatienten“ und „gesunde Kontrollen“ ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,01$ ;  $N > 30$ ; Asymptotische Signifikanz).

Die weitere Berechnung des Ergebnisses zeigt eine hohe Effektstärke ( $r = 0,58$ ) der Resultate ( $z = -8,7$  ;  $n = 223$ ). Dialysepatienten zeigen demnach deutlich Symptome autonomer Dysfunktion, die mittels COMPASS-31 Fragebogen ermittelt werden konnten.

Innerhalb der einzelnen Domänen des COMPASS-31-Bogens nimmt der Bereich der Orthostase mit seinem Bezug zum Blutdruck und die damit verbundene Symptomatik eine entscheidende Rolle ein. Zudem zeigten vier von sechs Subdomänen unabhängig voneinander signifikante Unterschiede (Tabelle 14).

Welcher Schwellenwert des COMPASS-31 Score nun am besten geeignet ist, um HD-Patienten von der gesunden Kontrollgruppe zu unterscheiden, soll die ROC Analyse zeigen.

Dabei ergab die Testung eine solide abgrenzbare ROC-Kurve mit einer Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,848 (95% KI 0,795 – 0,901). Ein einzelner HD-Patient hatte somit einen stärker abweichenden COMPASS-31 Score als knapp 85% der gesunden Kontrollen. Ein optimaler Cut-off-Score zur Trennung von HD Patienten gegenüber der gesunden Kontrollgruppe lag bei 8 COMPASS-Punkten mit einer Sensitivität von 75% und einer falsch-positiv-Rate (1-Spezifität) von 21%.

Abbildung 10 zeigt die Aufteilung der einzelnen Symptomenkomplexe der AD in ihrem Summationsscore bei Patienten und der Kontrolle.

Tabelle 14: Vergleich der COMPASS-31 Subdomänen anhand ihrer Mittelwerte von Patienten gegenüber der Kontrollgruppe mit Signifikanzen nach multipler Testung\*

	Orthostase	Vasomotor	Sekretomotor	Gastrointestinal	Blase	Pupillen	GESAMT
Dialysepatienten (n=83)	42 %	2 %	22 %	25 %	4 %	4 %	100 %
Mittelwert (SD)	8,8 (11,5)	0,5 (1,2)	4,6 (4,0)	5,3 (4,0)	0,9 (1,6)	0,9 (1,2)	21,2 (median 16,5)
gesunde Kontrollgruppe (n=140)	26 %	0 %	28 %	26 %	10 %	10 %	100 %
Mittelwert (SD)	1,4 (4,0)	0,0 (0,0)	1,4 (2,4)	1,3 (2,2)	0,5 (1,0)	0,5 (0,7)	5,4 (median 3,3)
Signifikanz (p- Wert)	<b>&lt; 0,01</b>	<b>&lt; 0,01</b>	<b>&lt; 0,01</b>	<b>&lt; 0,01</b>	0,254	0,244	<b>&lt; 0,01</b>

\* Einflussgrößen nach multipler linearer Regressionsanalyse: „Geschlecht“ in Domäne „Orthostase“ (Anova F-Wert: 6,4; p-Wert: ,013); „direkte Vasodilatoren“ in Domäne „Pupille“ (F-Wert: 4,33; p-Wert: ,041)



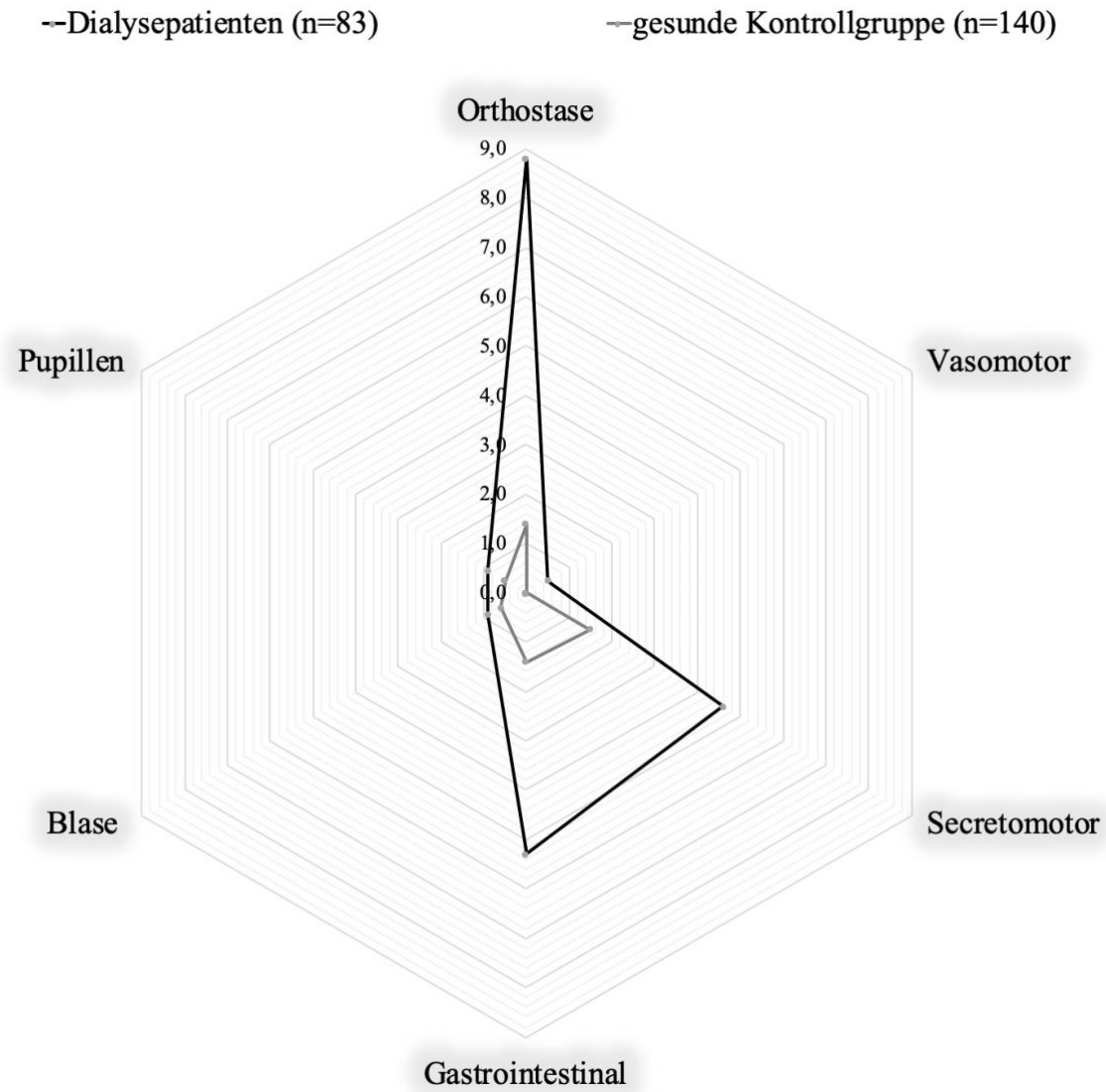


Abbildung 10: Vergleich der COMPASS-31 Subdomänen anhand ihrer Mittelwerte der Patienten gegenüber der Kontrollgruppe.

### 3.3 Prävalenz intradialytischer Hypotensionen (IDH) bei HD Patienten anhand verschiedener Definitionen einer IDH

Ein weiterer Gegenstand dieser Arbeit war es, die Ergebnisse mit objektiv messbaren Parametern zu korrelieren, die eng mit der autonomen Dysfunktion des Dialysepatienten in Verbindung gebracht werden. Dazu zählt auch die intradialytische Hypotension (IDH).

Als positive IDH wurden alle definierten Blutdruckabfälle gewertet, die mehr als einen 30% Anteil aller gemessenen Blutdruckwerte innerhalb der 3 Monate ausmachten.

Bei den 39 dokumentierten Dialysesitzungen pro Patient bedeutete dies einen Cut-Off Wert von mindestens 12 positiven Blutdruckabfällen (30%) um in die Wertung als IDH einzugehen. Dazu wurden die einzelnen Variablen diesem Schwellenwert entsprechend umcodiert. 83 Patienten gingen in die Wertung ein (Abbildung 11).

Nach diesem Kriterium sah die Häufigkeitsverteilung auf das Patientenkollektiv wie folgt aus:

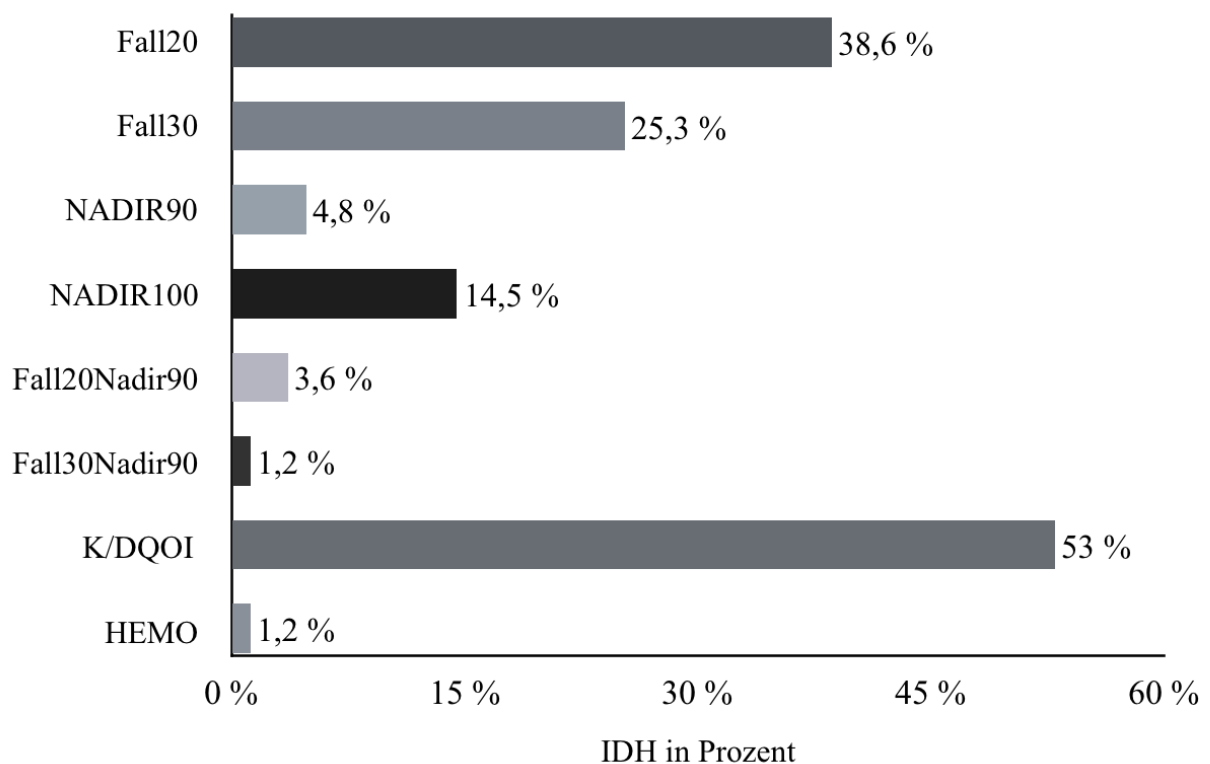


Abbildung 11: Die Verteilung der IDH Definitionen mit 30% Hürde innerhalb des Patientenkollektives.

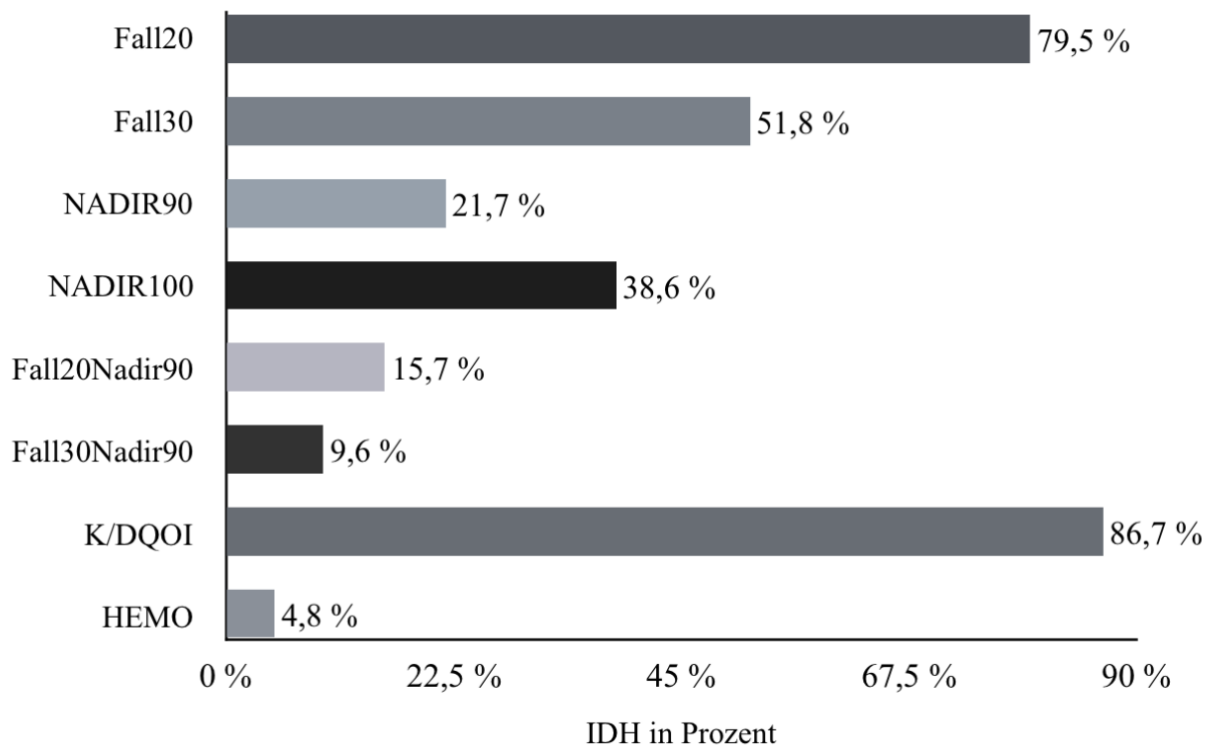


Abbildung 12: Verteilung der IDH Definitionen bei mindestens einmaligem Zutreffen der Kriterien pro Monat innerhalb des Patientenkollektives

Im Vergleich dazu zeigt Abbildung 12 die Annahme, wie in anderen Veröffentlichungen (Tisler et al. 2003) angewendet, dass innerhalb der 39 dokumentierten Sitzungen schon bei mindestens einem definitionsrelevanten Blutdruckabfall pro Monat eine IDH diagnostiziert werden würde. Die Abbildungen 11 und 12 zeigen die große Spanne zwischen den Prävalenzen einer IDH. Das Kriterium „Nadir90“ ist dabei die Definition, der ab 30% der Sitzungen ein Mortalitätsbezug nachgewiesen werden konnte (Flythe et al. 2015). Auch für die Vorhersage einer symptomatischen und interventionsbedürftigen intradialytischen Hypotension wurde dieser Wert herangezogen (Lin et al. 2018). Deswegen gilt dieser Definition im weiteren Verlauf eine besondere Aufmerksamkeit.

### 3.3.1 Zusammenhänge bezüglich der Höhe des COMPASS-31 Score und der Definitionen einer IDH

Nun soll die Frage geklärt werden, ob ein Zusammenhang zwischen dem Symptom-Score zur Einschätzung einer autonomen Dysfunktion und intradialytischen Hypotonien besteht.

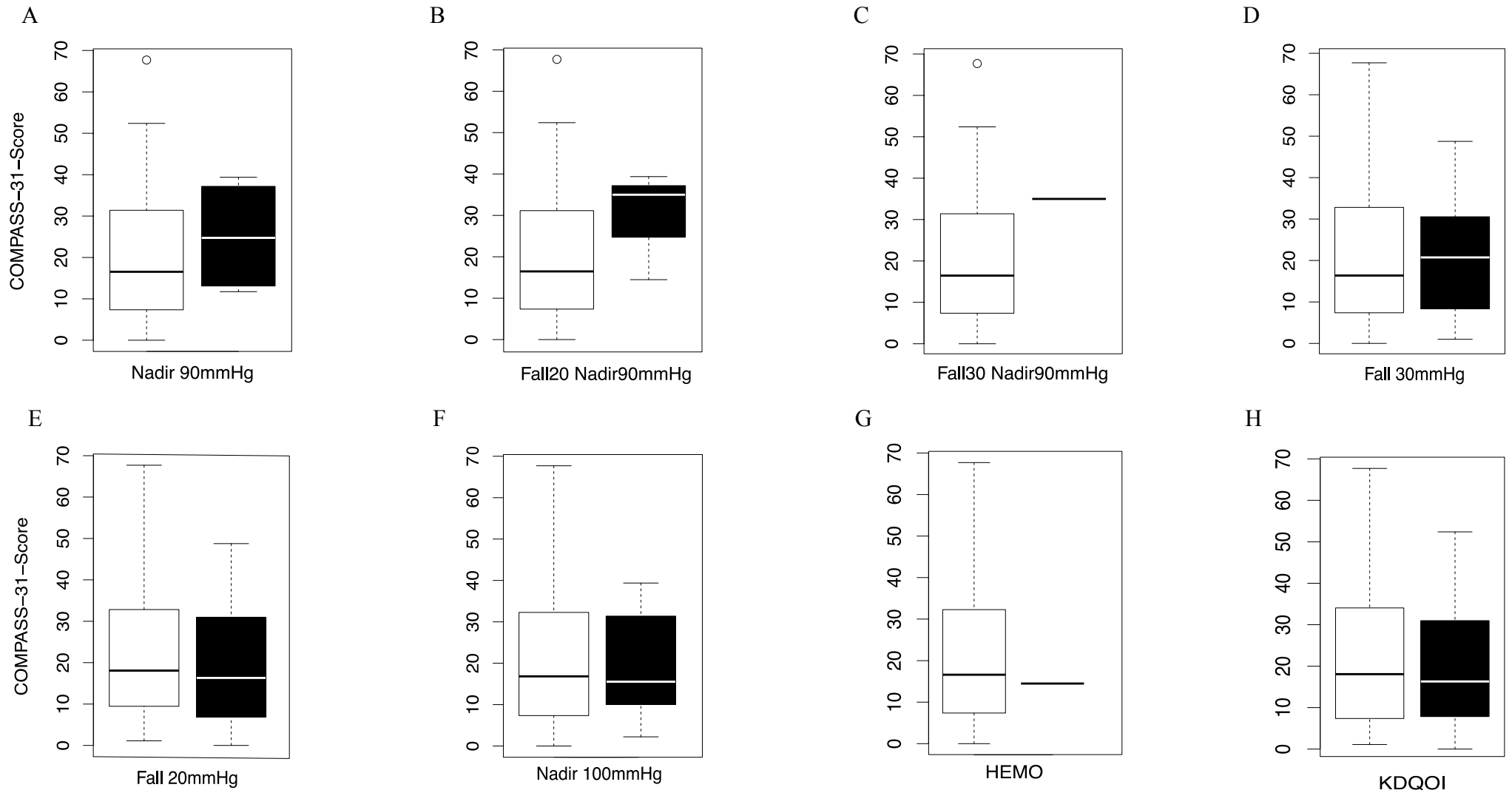
Dazu wurden die positiven Kriterien für das Auftreten einer IDH mit dem COMPASS-31 Score verglichen. Es wurden IDH-Patienten mit solchen verglichen, die laut Definition keine IDH aufwiesen.

Nur bei vier der 83 Patienten fiel der Blutdruck in 30 % der Dialysesitzungen unter 90mmHg systolisch (Nadir90). Bei dieser mortalitätsprädiktiven Gruppe zeigt sich jedoch ein 1,5-fach erhöhter Score im Vergleich zu Patienten, die nicht diesen Blutdruckabfall zeigten (17 => 25; Abbildung 13 A-C). Für die Definitionen „Fall20 Nadir90“ und „Fall30 Nadir90“ lassen sich Trends zu noch höheren Score-Punkten (>30) in der Befragung zu AD Symptomen im Vergleich zu den Kontrollen erkennen. In allen Kriterien, die stärkere (Fall20/30) und tiefere (< 90mmHg) systolische Blutdruckabfälle mit sich zogen, wurden hohe COMPASS-31-Werte gemessen (Abbildung 13 B; C). Statistisch konnte jedoch in keiner der IDH-positiven Kategorien ein signifikanter Unterschied zu IDH-negativen gemessen werden. Die Fallzahlen mit gravierenden IDHs sind in der Studienpopulation alle sehr klein.

In Abbildung 13 werden graphisch alle IDH Definitionen (IDH + / IDH -) in Relation zu der Höhe ihres COMPASS-31 Score gesetzt.

Tabelle 15 fasst diese Ergebnisse zusätzlich zusammen und stellt die wichtigsten möglichen Einflussgrößen auf den Score inklusive ihrer Zusammenhangsgröße dar.

□ IDH negativ    ■ IDH positiv



**Abbildung 13:** Die Verteilung und Höhe des COMPASS-31-Score bei Patienten ohne IDH im Vergleich zu Patienten mit IDH Anhand der acht verschiedenen Definitionen (A-H);

A-C: deutlicher Score-Trend der mortalitätsprädiktiven IDH- Definitionen; C und G: geringe Fallzahl (n=1) der IDH+ Definition.

Tabelle 15: Zusammenhänge zwischen COMPASS-31 Score und möglichen Einflussgrößen

IDH Kriterium (30%)	n = positiv (Median COMPASS-31)	n = negativ (Median COMPASS-31)	p-Wert
Fall20	n=32 (Score 16)	n=51 (Score 18)	,387
Fall30	21 (21)	62 (16)	,861
Fall20Nadir90	3 (34)	80 (16)	,251
Fall30Nadir90	1 (34)	82 (16)	,301
NADIR100	12 (16)	71 (17)	,834
NADIR90	4 (25)	79 (17)	,505
HEMO	1 (14)	82 (17)	,805
K/DQOI (ohne Symptome)	44 (16)	39 (10)	,209
<u>Anzahl (n) an</u>			
Hospitalisierungen	--	zur Höhe des Score	<b>,025*</b>
Herzklappenerkrankungen	19 (Score 32)	64 (Score 14)	<b>,017*</b>
Tumore / Neoplasien	30 (24)	53 (15)	,092
Diabetes Mellitus	29 (16)	54 (17)	,268
direkte Vasodilatoren	12 (26)	71 (15)	,170
Alter	--	--	,245
Risikofaktoren (1-5)**	Anzahl der Faktoren	zur Höhe des Score	,538
Myokardinfarkt	18 (21)	65 (16)	,334
Hypertensive Hypertrophie	41 (21)	42 (15)	,428
pulmonale Hypertonie	7 (33)	76 (16)	,184
Herzrhythmusstörungen	16 (31)	67 (16)	,196
Herzinsuffizienz	9 (19)	74 (16)	,309
KHK	29 (22)	54 (16)	,323
Herzschritmacher	6 (31)	77 (16)	,601
Depression	8 (26)	75 (16)	,145
rheumatische Erkrankung	8 (32)	75 (16)	,125
	n = männlich (Median COMPASS-31)	n = weiblich (Median COMPASS-31)	p-Wert
<u>Geschlecht</u>	44 (Score 15)	39 (Score 25)	<b>,040 *</b>

\* p &lt; 0,05

\*\* Risikofaktoren 1-5: Diabetes, Hypercholesterinämie, art. Hypertonie, Übergewicht und Nikotinabusus.

### 3.4 COMPASS-31 und demographische Größen

Die Ergebnisse des Score zur Symptomerhebung der AD wurde innerhalb des Kollektivs der Dialysepatienten mit verschiedenen demographischen Größen verglichen und überprüft. Darunter zählen das Alter, das Geschlecht und ebenso relevante Vorerkrankungen.

Es besteht ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) zwischen den Geschlechtern und der Höhe des COMPASS-31-Score. Demnach leiden weibliche Dialysepatienten eher an Symptomen autonomer Dysfunktion als Männer ( $p = 0,04$ ).

Die 39 weiblichen Patienten zeigten einen Score von 25, während sich die 44 männlichen Patienten mit einem Score von 15 unterhalb des Gesamtmedians (16) anordneten (Abbildung 14 C). Auffällig waren die besonders hohen Score-Werte der Frauen mit einem 75% Quartil von knapp unter 40 Punkten bei einem annähernd gleichwertigen unteren Quartil (m:w/8:10).

Mit 21,6% ist der Diabetes Mellitus (DM) in dieser Studie die zweithäufigste Ursache des terminalen Nierenversagens neben der arteriellen Hypertonie mit 30,7 % (Abbildung 10).

Der COMPASS-31-Score wurde mit diesem zentralen Krankheitsbild auf mögliche Zusammenhänge hin untersucht. Wir vermuteten, dass sich besonders unter diesem zusätzlichen Einflussfaktor Symptome der AD zeigen könnten (Singh, Arbaz et al. 2019). Der Fragebogen wurde unseres Wissens nach bisher nicht innerhalb dieses Patientenkollektivs auf Zusammenhänge mit DM überprüft.

Mit einer Prävalenz innerhalb des Patientenkollektivs von 37 % (Tabelle 11) hatten 29 der 83 Patienten ein Diabetesleiden. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des COMPASS-31-Scores und Diabetes innerhalb der Gruppe gefunden werden ( $p = 0,268$ ).

Die Score Werte derjenigen mit einem DM waren im Median mit 16 Punkten niedriger als Dialysepatienten ohne DM (DM+ : DM- / 16 :17). Der niedrigste Score liegt bei DM+ mit 11 Punkten im Vergleich zu DM- Patienten mit 6 Punkten allerdings höher. Grafisch wird dies in Abbildung 14 A noch einmal dargestellt.

Auf Grund der in der Literatur beschriebenen Zusammenhänge zwischen der autonomen Dysfunktion und kardialen Erkrankungen (Hu et al. 2011, Ali et al. 2018) wurden auch diese im Patientenkollektiv zusammen mit dem COMPASS-31-Score auf Zusammenhänge untersucht. Hier wiesen Herzklappenvitien einen signifikant erhöhten

Score auf ( $p= 0,17$  ; Median 32 zu 14). Das 25% Quartil zeigte sich dabei bei Patienten mit Schäden der Herzklappen um das 2,3-fache erhöht (Abbildung 14 B).

Insgesamt gingen die KHK, Herzrhythmusstörungen, strukturelle Herzerkrankungen wie der Myokardinfarkt, die Herzinsuffizienz und hypertensive Störungen in die Analyse ein.

Diese zeigten alle einen überdurchschnittlich hohen COMPASS-31-Score mit bis zu 31 Punkten (Herzrhythmusstörungen) bei fehlendem statistischen Zusammenhang.

Wir untersuchten zudem, wie sich der COMPASS-31-Score als Parameter für die Symptomstärke der AD mit steigendem Alter verhält. Generell ist bekannt, dass die autonome Funktionsfähigkeit in der Allgemeinbevölkerung mit steigendem Alter abnimmt (Pfeifer et al. 1983).

Bei einem Durchschnittsalter von 71 Jahren und einem COMPASS-31 Mittelwert von 21 ergab die Spearman's Korrelation keinen signifikanten Zusammenhang beider Größen ( $p = 0,245$ ).

Grafisch lässt sich dennoch ein Trend der Score Punkte um das ansteigende Alter erkennen (Abbildung 14 D). Dialysepatienten überschritten demnach erst ab einem Alter von 50 Jahren den Score-Wert von 30 Punkten und ab einem Alter von 68 Jahren den Score-Wert von 40 Punkten. Ein COMPASS-31-Score über 50 Punkte ließ sich besonders zwischen einem Alter von 70 und 90 Jahren erkennen. In diesem Bereich lag jedoch auch der Altersdurchschnitt sowie die meiste Anzahl an vergleichsweise niedriger Score-Werte.



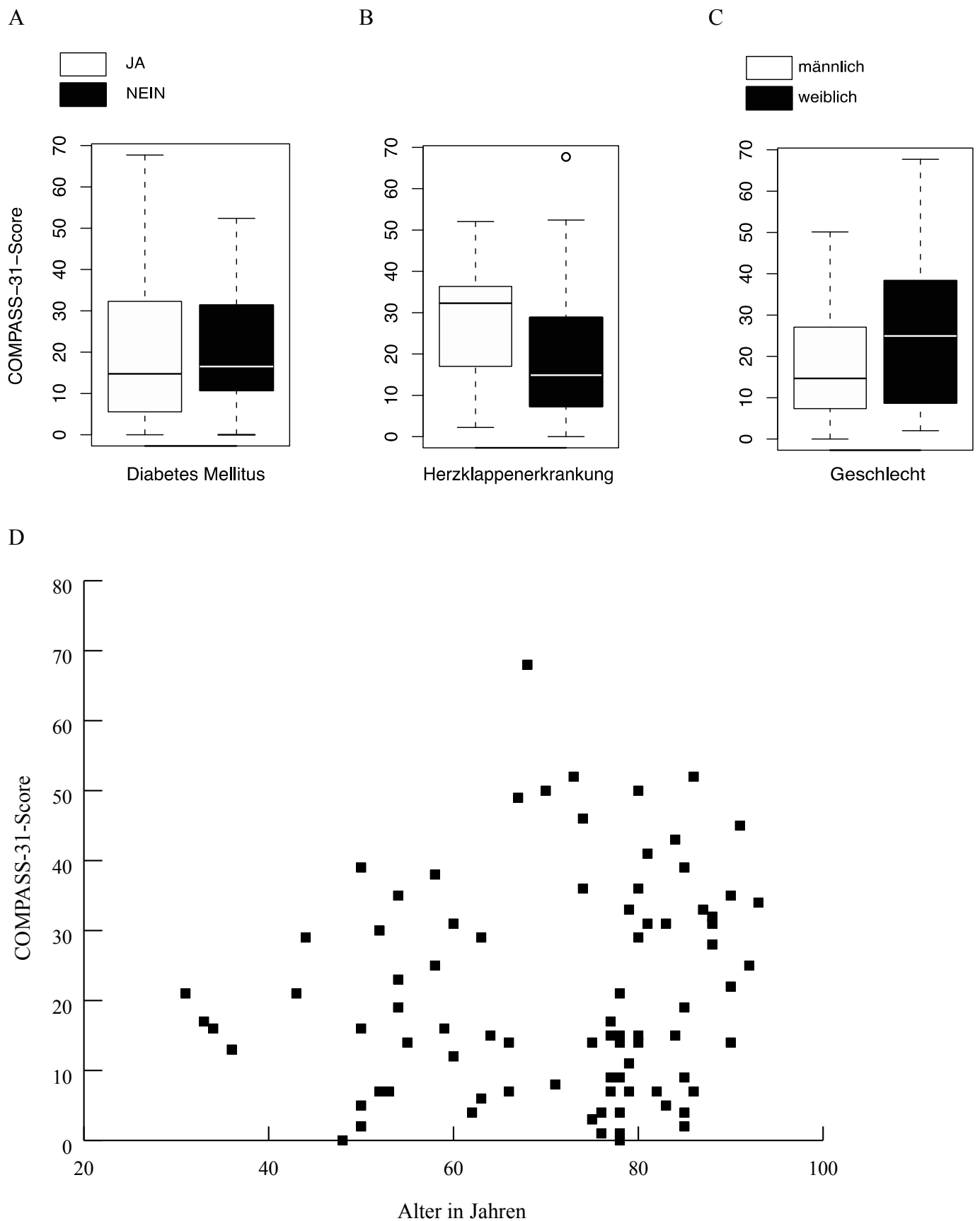


Abbildung 14.: Demographische Größen, Risikofaktoren und ihre Zusammenhänge zum COMPASS-31-Score.

Grafiken zur Höhe des Score unterteilt in Geschlecht (A); Herzklappenerkrankungen (B), Diabetes Mellitus (C) sowie die Score-Höhe in Korrelation mit dem Alter im Streudiagramm.

### 3.5 COMPASS-31 und die Hospitalisationsrate

Bei allen Patienten wurden die Krankenhausaufenthalte und deren Dauer aus den Akten dokumentiert.

Es wurde untersucht, ob ein reduzierter Allgemeinzustand der Patienten, eine erhöhte Neigung zu Hospitalisationen oder akute medizinische Notfälle in Zusammenhang mit einem erhöhten Score autonomer Dysfunktion stehen. Die Höhe des COMPASS-31-Scores wurde dabei mit den einzelnen Kriterien der Krankenhausaufenthalte korreliert. Tabelle 16 stellt die Ergebnisse dazu dar. In die Wertung gingen die kumulativen Tage der Hospitalisierungen der letzten 24 Monate sowie die Tage seit Beginn der Hämodialyse Therapie ein. Ebenso floss die allgemeine Anzahl der Krankenhausaufenthalte seit der Dialyse Therapie bzw. der letzten 24 Monate in die Statistik ein. Es ist zu erkennen, dass mehr Fälle innerhalb der letzten zwei Jahre auftraten als seit Beginn der HD-Therapie, da einige Patienten weniger als 2 Jahre aber mindestens 90 Tage dialysepflichtig waren. Bis auf ein Kriterium (Hospitalisierungen/24 Monate;  $p = ,054$ ) zeigten alle Hospitalisationsfälle eine signifikante positive Korrelation ( $p < 0,05$ ) zum COMPASS-31-Score.

Eine hohe Hospitalisierungsrate oder deren Dauer korreliert demzufolge mit der Höhe des COMPASS-31-Scores.

Tabelle 16: Kumulative Tage der Hospitalisierungen insgesamt und Korrelationen von Häufigkeit und Anzahl der Hospitalisierungen und der Höhe des COMPASS-31-Scores

Patienten (n) = 83	Mittelwert	Median	Min/Max	Perzentile (25/50/75)	Spearman-Rho**	p-Wert
Hospitalisierungen seit HD Beginn	2	2	0/8	1/ 2/ 4	,246	<b>,025*</b>
Hospitalisierungen letzte 24 Monate	3	2	0/9	1/ 2/ 4	,214	,054
kumulative Tage Hosp. seit HD Beginn	21	10	0/178	2/ 10/ 26	,219	<b>,047*</b>
kumulative Tage Hosp. letzte 24 Monate	23	11	0/178	4/ 11/ 27	,223	<b>,042*</b>

\*  $p < 0,05$  Signifikanz (2-seitig)

\*\*Korrelationskoeffizient n. Spearman Signifikanz (2-seitig) COMPASS-31 und Hospitalisationsrate

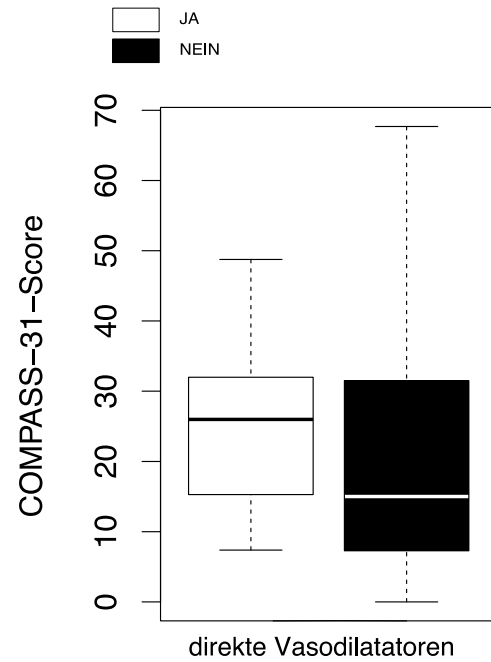
### 3.6 COMPASS-31 und Medikamente

Es soll auch der Zusammenhang zwischen dem COMPASS-31-Score zur autonomen Dysfunktion und die Einnahme blutdruckwirksamer Medikamente überprüft werden. Abbildung 15 B beschreibt die Einnahme und prozentuale Verteilung der gängigsten sechs Antihypertensiva innerhalb der Dialyse-Kohorte. Die orthostatische Komponente des Score bildet den prozentualen Hauptanteil der AD innerhalb des Patientenkollektivs. Wir überprüften, ob die Einnahme der Medikamente einen Einfluss auf das Ergebnis der AD Symptomerhebung hat. Exemplarisch dargestellt ist der Zusammenhang zwischen der Einnahme direkter Vasodilatoren und der Höhe des COMPASS-31-Score (Abbildung 15 A). Als einziger signifikanter Einflussfaktor auf die Höhe des COMPASS-31 zeigt sich hier die Medikamentengruppe der direkten Vasodilatoren bei Akkomodationsstörungen der Pupillen (Subdomäne „Pupillomotorik“; Tabelle 17).

Tabelle 17: COMPASS-31 Mediane und antihypertensive Medikation

<b>COMPASS-31 Score</b>	ja	nein	p-Wert
ACE Hemmer	18	16	,652
AT 1 Rezeptor Blocker	17	16	,752
Calciumantagonisten	16	15	,911
direkte Vasodilatoren	26	15	,170
Subdomäne „Pupillomotorik“	1,53	0,77	<b>,019</b>
Beta - Blocker	16	18	,525
Diuretika	17	15	,831

A



B

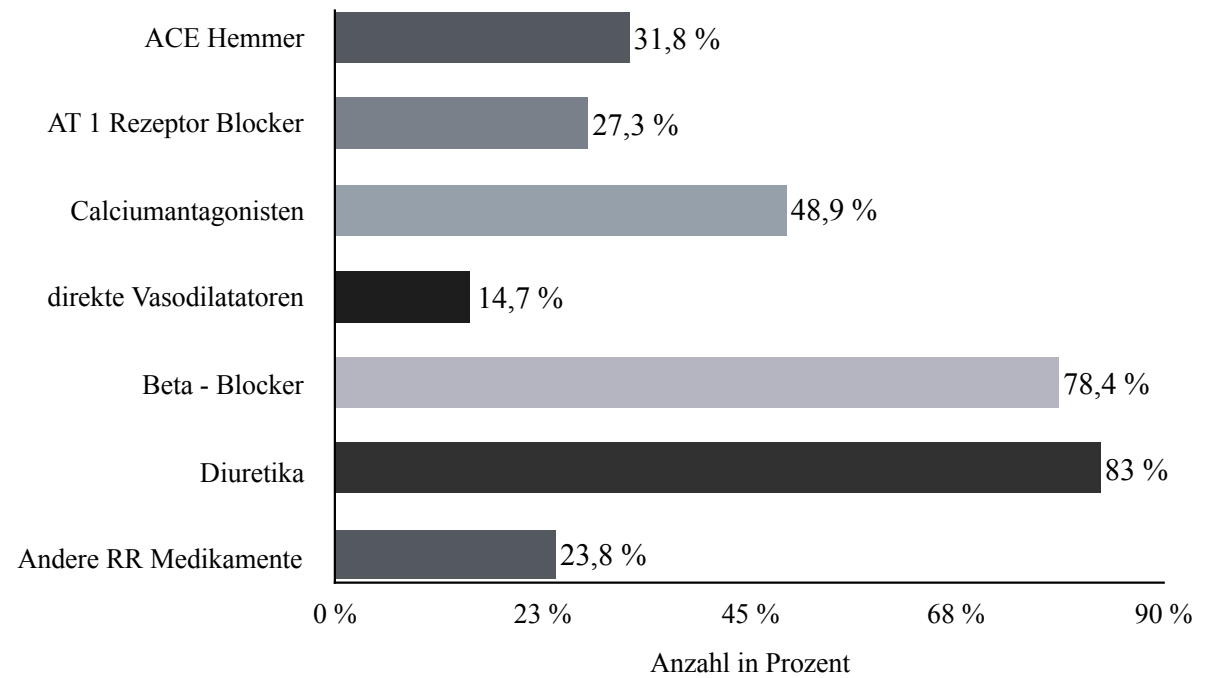


Abbildung 15: Übersicht zur Einnahme von blutdruckwirksamen Medikamenten

A: Boxplot-Darstellung zur Höhe des COMPASS-31 Score und der Einnahme von direkten Vasodilatoren; B: prozentuale Verteilung antihypertensiver Medikamente innerhalb des Patientenkollektives

## 4. Diskussion

Die nahezu unverändert hohe Sterblichkeit und die Komorbiditäten bei Patienten unter Hämodialyse sind nach wie vor eine Thematik, deren Behandlung und Verbesserung sich durch Untersuchungen und Studien in den unterschiedlichsten Bereichen gewidmet wird.

Die Dysfunktion des autonomen Nervensystems und deren Erfassung spielen dabei auch für das Überleben dieses Patientenkollektivs eine wesentliche Rolle: Eine herabgesetzte autonome Funktion erhöht nachweislich das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, Morbidität und Mortalität (Celik et al. 2011, Ng et al. 2017). Besonders Blutdruckschwankungen (u.a. IDH) senken durch direkte Schädigungen des kardiovaskulären Systems langfristig die Überlebensprognose der Patienten (Yu et al. 2018). Für uns zeigte sich die Möglichkeit, anhand der Testung der AD mittels eines Fragebogens, solche Risikoprofile zu erfassen und dementsprechend in die Behandlung der Patienten zukünftig einfließen zu lassen.

Bei bis zu 50 % der Patienten und Hämodialyse werden Veränderungen und Dysfunktionen des autonomen Nervensystems beschrieben, sodass wesentliche Reaktionsmuster wie Änderungen der Gefäßweite oder Herzfrequenz nicht adäquat ablaufen können (Geiger 2003, Onodugo et al. 2018). Wir konnten das bestätigen und zeigen, dass Dialysepatienten, nach Adjustierung auf mögliche Störfaktoren wie Alter oder Diabetes, im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe hochsignifikante Symptome einer AD mit starker Effektstärke angaben ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,58$ ;  $AUC = 0,848$ ).

Erfasst und weitreichend untersucht wurden bisher nur objektiv gemessene Parameter der AD bei HD Patienten. Die Gold-Standard-Tests zur Erfassung einer AD sind für dieses Patientenkollektiv bisher sehr umfangreich und zeitaufwendig. Der COMPASS-31 Fragebogen mit seinem daraus resultierenden Score erweist sich hier als ein einfaches, schnelles und kostengünstiges Instrument zur Messung der Symptomstärke einer AD bei Dialysepatienten.

Dies ist, sofern nicht anderweitig beschrieben, die erste Studie unter Dialysepatienten, in der ein Fragebogen zur Erhebung von Symptomen einer Autonomen Dysfunktion eingesetzt wurde.

Der COMPASS-31 diente bisher in einigen wenigen Studien der Erhebung autonomer Funktionsstörungen. Anwendung fand er bei Patienten mit Vaskulitis (Moog et al. 2016), Fibromyalgie (Vincent et al. 2016), Diabetes Mellitus Typ II (Singh et al. 2019), Polyneuropathie (SFPN) (Treister et al. 2015), Sklerodermie (Adler et al. 2018) und Multipler Sklerose (Drulovic et al. 2017).

Unsere Ergebnisse fügten sich bezogen auf Mittelwerte und Mediane des COMPASS-31-Scores in das Gesamtbild mit ein (MW/Mediane von 15-32).

Verglichen mit objektiv messbaren Parametern der AD konnte in den genannten Studien bisher aber kein oder nur ein milder Bezug verglichen mit den COMPASS-31 Ergebnissen hergestellt werden. Als Erklärung wurde unter anderem vermutet, dass Symptome einer AD erst in weit fortgeschrittenen Stadien dieser Krankheitsbilder auftreten. (Low et al. 2004)

Wir untersuchten auf Basis der bisher mit der AD bei HD Patienten in Studien nachgewiesenen Zusammenhänge neben der IDH und dem Schweregrad der Erkrankung (Hospitalisationsrate) auch die Faktoren Alter, Blutdruckmedikation, Diabetes mellitus und kardiale Risikofaktoren. Insbesondere die intradialytische Hypotension, als objektiver Parameter der AD, rückte dabei ins Zentrum der Untersuchungen.

In dieser Untersuchung konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des Compass-31 Score und den Definitionen der IDH hergestellt werden. Bei den mortalitätsprädiktiven IDH Definitionen zeigte sich jedoch ein von den anderen Definitionen isolierter und klarer Trend mit sehr hohen Score Ergebnissen.

Es ließ sich nach Ausschluss möglicher Störfaktoren, wie dem Alter, Medikamente oder Diabetesleiden, ein Bezug zu Hospitalisierungen, dem Geschlecht und Herzerkrankungen herstellen, die in diesem Abschnitt ebenfalls diskutiert werden.

Auffällig waren, trotz des fehlenden statistischen Zusammenhanges mit den einzelnen Krankheitsbildern, der Trend zu überdurchschnittlich hohen Score-Werten in Bereichen, die mit einer AD in Verbindung gebracht werden. So konnten wir bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen und Herzschrittmachern, einer pulmonalen Hypertonie, einer rheumatischen Erkrankung sowie psychischen Erkrankungen Werte messen, die mit einem Median über 31 Punkten doppelt so hoch waren wie der Durchschnitt. Alle diese Kriterien konnten jedoch auch mit einer sehr geringen Fallzahl in Verbindung gebracht werden.

Nachdem wir signifikante Symptome einer AD im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigen konnten, untersuchten wir zudem die Teilbereiche der autonomen Funktionen.

#### 4.1 Die Rolle der Untergruppen des COMPASS-31

In den Untergruppierungen wurden in den Bereichen „Orthostase“, „Vasomotorik“, „Sekretomotorik“ und „Gastrointestinal“ hochsignifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe gefunden ( $p$ -Werte  $< 0,001$ ). Die Beschwerden im Sektor „Orthostase“ hatten dabei den stärksten Anteil. Die Dysfunktionen in den Bereichen Orthostatik und Vasomotorik sind häufig beschrieben und jede für sich mit erhöhter Mortalität bei Dialysepatienten verknüpft (Chesterton und McIntyre 2005).

Die Ergebnisse lassen vermuten, dass diese Beschwerden erheblich zum Schweregrad der Erkrankung bei diesem Kollektiv beitragen und berücksichtigt werden sollten.

Leider waren in unserem Studiendesign keine objektiven orthostatischen oder vasomotorischen Tests enthalten. Deswegen kann man nicht sagen, ob die Symptome dieser Gruppe mit einer objektiv gemessenen AD unserer Kohorte zusammenhängen. Eine Studie mit 171 Probanden mittleren Alters ( $41 \pm 19$  Jahre) fand in den COMPASS-31 Bereichen „Orthostatik“ und „Vasomotorik“ positive und signifikante Korrelationen zu den standardisierten Tests der kardiovaskulären Reflextestung sowie der Kipptischuntersuchung (Ruska et al. 2018).

Die beiden Domänen bei HD-Patienten, bei denen keine signifikanten Symptome einer AD im Vergleich der Gruppen festgestellt werden konnten, waren „Blase“ und „Pupillomotorik“. Mikrovaskuläre sowie autonome Veränderungen wie Verzögerungen der Pupillenreaktion sind bei nierenkranken Patienten bekannt, jedoch unseres Wissens nicht auf mögliche Symptomangaben untersucht (Sabanayagam et al. 2009) (Chandra et al. 1988). Es fällt daher schwer, Rückschlüsse aus diesem Ergebnis zu ziehen. Es werden zahlreiche strukturelle Veränderungen der Augen auf Grund von Nierenerkrankungen beschrieben, die jedoch relativ schleichend eintreten (Wong et al. 2014). Akute und stärkere Symptomausprägungen werden im Bereich wie der „Orthostase“ registriert und liefern bisher eindeutigere COMPASS-31 Ergebnisse (Kim et al. 2017) (Treister et al. 2015). Unser Kollektiv und die Ergebnisse dazu können dies ebenfalls bestätigen (siehe Tabelle 14).

Auch Blasenstörungen sind Teil einer autonomen Dysfunktion (Benarroch 2020). Bei Dialysepatienten sind die gestörte Diuresefunktion an sich, sowie Blasenatrophien, Teil des komplexen Krankheitsbildes (Zachoval et al. 2018).

Die Fragestellung des COMPASS-31 (siehe Anhang) kann daher dazu führen, nicht nur konkret Symptome einer AD zu adressieren. Zudem wurden Erkrankungen der Prostata bei allen männlichen Studienteilnehmern nicht mit in die Auswertung einbezogen. Diese können ebenfalls ähnliche Symptome verursachen wie die einer AD.

In dieser Subdomäne fällt es also schwer, konkrete Angaben einer AD von Störfaktoren zu unterscheiden. Dies mag die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflusst haben.



#### 4.2 AD und die Intradialytische Hypotonie

Die IDH ist die häufigste und bedeutendste Erscheinungsform einer fehlenden autonomen (kompensatorischen) Reaktion während der Hämodialyse. Sie gilt als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Morbidität und Mortalität bei diesem Patientenkollektiv. (Shoji et al. 2004, Yu et al. 2018) Dieser objektiv messbare Parameter lässt sich aber auf Grund seiner Vielzahl an Definitionen und weiten Prävalenzspanne schwer eingrenzen. In den letzten Jahren bedienten sich mehrere Studien nun vor allem der Definitionen der IDH, welche am ehesten als Mortalitätsprädiktoren erkannt werden konnten (Reeves und Mc Causland 2018). Die Kriterien eines systolischen Blutdruckabfalls unter 90mmHg mit und ohne eines höheren Ausgangswertes (Fall 20/30 Nadir 90mmHg) wurden danach immer häufiger genutzt. (Assimon und Flythe 2017). Auch für die Vorhersage einer symptomatischen, interventionsbedürftigen intradialytischen Hypotension wurden diese Werte herangezogen (Yu et al. 2018).

Patienten in unserer Studie, welche eine oder mehrere der acht IDH Kriterien erfüllten, zeigten keinen signifikanten Bezug zur allgemeinen Höhe des COMPASS-31 Score. Wir konnten somit keinen absoluten Bezug der AD mittels des Fragebogens und der IDH bei Dialysepatienten zeigen. Diejenigen mit positiven IDH Kriterien gaben dennoch alle einen höheren COMPASS Score an, vor allem bei den mortalitätsassoziierten Definitionen mit Scores von einer Höhe von bis zu 35/16 (IDH ja/nein). Die Seltenheit der IDH Ereignisse in dieser Definitionseinheit unserer Population könnte trotz des optischen Trends ein signifikantes Ergebnis möglicherweise verhindert haben. Es ist schwierig, Rückschlüsse aus diesen Beobachtungen zu ziehen, da die relevanten Gruppen sehr klein sind.

Eine Einteilung der Patienten oberhalb und unterhalb eines medianen Scores von 16 zeigten aber signifikante Unterschiede in zwei Definitionen (Fall20- und Fall30-Nadir 90;  $p=0,029$  und  $p=0,031$ ).

Wir wissen nicht, warum in unserer Studie ein validierter Fragebogen für die Bestimmung von Symptomen einer AD nicht mit IDH korreliert. Ursächlich könnte zunächst aber die Multimorbidität des Dialysepatienten im allgemeinen sein. Sie stellt eine schwierig zu adjustierende Störgröße dar. Die geringe Zahl der positiv auf die entscheidenden IDHs getesteten Patienten muss ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Das Nadir90 Kriterium mit vier Patienten sowie Fall30Nadir90 mit nur einem Patienten wiesen hohe Score-Werte von 25 und 35 auf (siehe Tabelle11). Eine höhere Patientenzahl mit den entscheidenden Kriterien könnte dabei helfen, hierzu wertvolle Erkenntnisse zu liefern.

Bisher gibt es nach unserem Wissen noch keine Arbeit, die die Gold Standards der autonomen Funktionstestung zusammen mit dem COMPASS-31 untersucht hat. Die AD zeigt bei HD Patienten verschiedenste Ausprägungs- und Einflussgrößen. Es gibt Erkenntnisse, die eine AD allein nicht als ausreichende Erklärung für das Phänomen der IDH innerhalb dieses Kollektivs gelten lassen (Nies et al. 1979) . Für die Zukunft gilt es auch dies besser zu verstehen.

### 4.3 AD und Hospitalisationen

Vier der sechs Subgruppen der AD zeigen bei Dialysepatienten signifikant hohe Werte gegenüber der gesunden Kohorte. Sie bilden zusammen eine starke Symptomlast. Diese steht wahrscheinlich unter anderem in Zusammenhang mit der Anzahl und Dauer von Hospitalisationen innerhalb des Patientenkollektivs.

Je häufiger und länger Krankenhausaufenthalte der Dialysepatienten dokumentiert waren, desto höher war der COMPASS-31 Score und umgekehrt (Tabelle 16).

Hospitalisationen stellen allgemein einen medizinischen Indikator für den gesundheitlichen Zustand eines Menschen dar. Deren Anzahl und Länge liefern einen weiteren Hinweis auf den Schweregrad der Krankheit. Auch bei Dialysepatienten gibt es einen Zusammenhang zwischen Hospitalisationsraten und der Sterblichkeit (Brunelli und Walker 2018).

HD-Patienten unserer Studie mit einem hohen COMPASS-31 Score sind demnach morbider als andere Dialysepatienten. Ob die AD rein ursächlich für diese Erkenntnis ist oder der Krankenhausaufenthalt an sich die Symptomlast erhöht hat, lässt sich daraus nicht schließen und müsste genauer untersucht werden. Es besteht dennoch ein Zusammenhang.

Die autonome Dysfunktion ist bei Dialysepatienten mit einer erhöhten Mortalität verknüpft (Celik et al. 2011, Ng et al. 2017). Das Auftreten einer AD mit IDH korreliert nachweislich mit der Hospitalisierungsrate und ein adäquates Flüssigkeitsmanagement kann diese senken (Dasgupta et al. 2019).

Die Ergebnisse des COMPASS-31 tendieren dazu diese Erkenntnis zu unterstützen und könnten dem Fragebogen dabei eine diagnostische Bedeutung innerhalb dieses Patientenspektrums verleihen.

#### 4.4 AD und kardiale Risikofaktoren

Kardiovaskuläre Schädigungen und organspezifische Veränderungen des Herzens können als direkte Folge der AD auftreten, besonders in Form einer Linksherzhypertrophie, fibrotischen Gewebeveränderungen und Wandbewegungsstörungen (Makowski et al. 2002) (Selby et al. 2006).

HD-Patienten mit Herzklappenvitien wiesen in unserer Studie einen signifikant höheren COMPASS-31 Score auf als Patienten ohne ( $p = 0,72$  ; Median 32 zu 14; Abbildung 14 B)). Schädigungen der Herzklappen, bedingt durch eine AD, sind mit einer erhöhten Mortalität, insbesondere bei Mitralklappeninsuffizienzen, assoziiert (Hu et al. 2011).

Ein signifikanter Zusammenhang mit anderen wichtigen strukturellen Herzschäden wie z.B. Myokardinfarkte konnte nicht hergestellt werden. Ein durchgehender Trend erhöhter Score-Werte zeigte sich dennoch bei allen Kriterien. Möglich ist, dass eine zu geringe Fallzahl dazu beigetragen hatte. Die Score-Werte erreichten dabei einen Median von bis zu 33 (vs. 16 zu gesund).

Auch in diesem Bereich, in welchem die AD prävalent ist, konnte der Fragebogen einen Bezug herstellen. Welche Konsequenzen dies für die Effektivität der Behandlung und Diagnostik der Patienten haben könnte, wäre Gegenstand weiterer Untersuchungen.

#### 4.5 AD und Geschlecht

Es gab in der Vergangenheit Veröffentlichungen, die zeigen konnten, dass die Regulation des ANS von Männern und Frauen unterschiedlichen Gewichtungen zugrunde liegt. Vermutet wird eine evolutions- und hormonbedingte verstärkte Signalwirkung des sympathischen Zweiges bei Männern und eine parasympathische beim weiblichen Geschlecht (Dart et al. 2002).

Der Einsatz des COMPASS-31 bei Myasthenia-gravis-Patienten beispielsweise zeigte einen signifikant höheren Score bei Frauen ( $p = 0,02$ ) (Benjamin et al. 2018). Andere bisherige Studien berücksichtigten nicht das Geschlecht, untersuchten nur ein Geschlecht beziehungsweise rechneten es als Störgröße heraus.

Wir fanden in unserer Kohorte signifikant höhere Symptomangaben zur AD bei weiblichen Dialysepatienten als bei männlichen (m/ n=44 Score 15 w/ n=39 Score 25;  $p = 0,040$ ).

Durch das Alter oder relevante Cofaktoren der AD wie ein Diabetes Mellitus sowie allen anderen erhobenen Parametern, lässt sich diese Beobachtung innerhalb des Dialysekollektivs nicht erklären. (Diabetes m/w : 17/12). Das weibliche Geschlecht zeigt jedoch in der Normalbevölkerung eine im Allgemeinen signifikant höhere Symptomwahrnehmung als das männliche. Als eine Begründung dazu wird die vagotone Dysregulation genannt. (Stolzenberg 1995) Bezüglich der geschlechterspezifischen Wahrnehmung könnte der Fragebogen eine Störgröße darstellen. In unserer Kontrollgruppe zeigte sich ebenfalls der Trend bezüglich der Höhe des COMPASS-31 Score im Geschlechtervergleich (w/m 4/2).

Im Bereich der IDH zeigen Frauen im Vergleich zu Männern keine signifikanten Unterschiede. Die Frauen, die mehr IDHs aufwiesen, hatten ebenfalls keine signifikant erhöhten Symptome autonomer Dysfunktion gegenüber denen, die keine IDHs zeigten ( $p = 0,370$  für Fall 30mmHg /  $p = 0,438$  für Nadir 90mmHg). Auch dies mag bei klarem optischen Trend der geringen Anzahl der Patienten gegenüber anderen Studien mit bis zu 10000 Probanden geschuldet sein.

#### 4.6 AD und Alter

Es ist bewiesen, dass die Funktionen des ANS mit zunehmenden Alter abnehmen (Pfeifer et al. 1983). Im Gegensatz dazu konnte in einer großen Studie mit Dialysepatienten über einen Zeitraum von acht Jahren gezeigt werden, dass das Alter keinen Einfluss auf die autonome Funktion hatte (Vita et al. 1996).

Der nierenkranke Patient aber zeigt, unabhängig vom Alter, autonome Funktionsstörungen. Die Bikarbonat-Dialyse kann zu einem Rückgang des autonomen Schadens beitragen (Vita et al. 1996).

Die Ergebnisse der Erhebung von Symptomen der AD, wie in Abbildung 22 dargestellt, lassen einen leichten, aber nicht signifikanten Trend bezogen auf das Alter der Studienpopulation erkennen. Bei einem Altersdurchschnitt von 71 Jahren und einem mittleren COMPASS-31 Score von 21 Punkten lagen die unter 40-jährigen Patienten unter dem Mittelwert.

Die höchsten Scores wurden in einem Alter zwischen 70 und 80 Jahren angegeben. Die Altersverteilung der Studienpopulation, mit einem nur geringen Anteil jüngerer Patienten, macht es schwierig, eine eindeutige Kurve zu zeigen. Andere bisherige COMPASS Studien zeigen dort ebenfalls keine Alterszusammenhänge (Benjamin et al. 2018).

Dennoch würde das Ergebnis die Erkenntnis grafisch unterstützen, dass Menschen allgemein mit steigendem Alter Fähigkeiten der autonomen Regulation einbüßen, jedoch bei Dialysepatienten keine signifikante Verschlechterung des ANS eintritt, da die HD-Pflicht die Einflüsse des Alters überspielt..

#### 4.7 AD und Diabetes Mellitus

Die autonome Dysfunktion und deren Symptome sind direkt mit dem Volksleiden Diabetes verknüpft, ebenso wie das Diabetesleiden mit dem nierenkranken Patienten (Ewing et al. 1976). 29 der 83 Dialysepatienten unserer Studie hatten einen DM. Insgesamt zeigte unser Kollektiv Symptome autonomer Dysfunktion, ohne dass dabei eine Diabetesform zusätzlich eine signifikante Rolle gespielt hat (Diabetes ja : nein / Score median 16 : 17). Der Fragebogen kann also in unserer Kohorte nicht von Urämie bedingter AD und der diabetischen Form der AD unterscheiden.

In anderen bisherigen Arbeiten, in denen der COMPASS-31 mit DM Typ II Patienten durchgeführt wurde, konnten dem Fragebogen bei Manifestationen wie der kardialen autonomen Dysfunktion (CAN) sowie der diabetischen Neuropathie (DPN) nur mäßige Genauigkeit zugeordnet werden (AUC bei CAN: 0,748 / bei DPN 0,742) (Greco et al. 2017, Singh et al. 2019).

Sie postulieren, dass der COMPASS-31 in späten Formen der AD bei Diabetespatienten zum Tragen kommt. Der durchschnittliche Median-Score dieser Studien lag wesentlich höher als in dieser Arbeit mit Werten von 28-32.

Unser Median liegt mit einem Score von 17 deutlich unterhalb dem der Diabetiker. Wir gehen davon aus, dass ein DM hier keinen Störfaktor darstellt und die AD bei Dialysepatienten möglicherweise viel eher im Krankheitsverlauf Symptome hervorrufen könnte als der Diabetes. Zudem konnte man zeigen, dass frühe diabetische Krankheitsbilder, im Gegensatz zur Urämie, keinen Bezug zur AD aufwiesen (Elming et al. 2011).

Die autonome Dysfunktion scheint bei Dialysepatienten bzw. unter der Urämie prävalenter zu sein als bei einem DM Typ (Kastenbauer et al. 1994).

## 5. Limitationen

Diese Arbeit unterliegt Limitationen. Zunächst liegt bei der Altersverteilung der Durchschnitt der Kontrollgruppe etwas unter dem der Patienten. Es erfolgte eine entsprechende Altersadjustierung.

Dialysepatienten gelten zudem als schwer erkrankte Menschen. Sie weisen multifaktorielle Ursachen und Erscheinungsformen einer autonomen Dysfunktion auf. Die intradialytische Hypotonie, als messbarer Teil einer AD bei diesem Patientenkollektiv, könnte in dieser Studie eine untergeordnete Rolle gespielt haben und unter weiteren Einflussfaktoren stehen.

Die Anzahl der Patienten mit relevanter IDH und eine lückenhafte Dokumentation könnte ebenfalls, bei klarer Tendenz, für signifikante Zusammenhänge mit der Höhe des COMPASS-31 zu klein gewesen sein. Bei einigen wichtigen Definitionen der IDH wird vermutet, dass in der Dokumentation kaum bis keine Anmerkungen bei zusätzlichen Symptomen und Interventionen durch das wechselnde Personal vermerkt wurden. Diese Patienten konnten somit nicht mit in die Statistik einfließen.

Zudem wurden Patienten mit weiteren möglichen Einflussgrößen auf eine AD beziehungsweise auf die IDH, wie der Diabetes, die Ultrafiltrationsrate oder antihypertensive Medikamente, nicht von den Tests ausgeschlossen. Mittels Testung auf lineare Regression konnte jedoch hier keine Assoziation zwischen diesen Faktoren und dem COMPASS-31 oder den IDH Kriterien gefunden werden. Dennoch können Komorbiditäten, Medikamente und die Dialyseprozedur einen relevanten Einfluss auf das Auftreten autonomer Symptome haben.

Es darf weiterhin nicht unerwähnt bleiben, dass die Hämodialyse an sich und die körperliche Verfassung eines Menschen im terminalen Nierenversagen einen Einfluss auf die Covariablen haben kann. Diese könnten die Aussagekraft der Zusammenhänge geschwächt haben.

Auch die Höhe des Scores muss nicht zwingend mit einer AD assoziiert sein, sondern kann durch das allgemeine Krankheitsbild mitgeprägt sein. Der COMPASS-31 wurde zudem nicht mit dem Gold-Standard-Verfahren der AD Testung korreliert. Größere Studien, die in Zukunft diese Zusammenhänge erforschen, könnten die diagnostische Aussage des Fragebogens verbessern.



## 6. Zusammenfassung und Ausblick

Wir konnten in dieser Studie im Vergleich mit einer gesunden Kontrollkohorte zeigen, dass die Mehrheit an Dialysepatienten, vor allem Frauen, Symptome autonomer Dysfunktionen zeigten. Besonders in der Subgruppe der orthostatischen Intoleranz, aber auch in drei weiteren der insgesamt sechs Bereiche, wurde der Unterschied im Vergleich zu nierengesunden Menschen deutlich. Herzkrankte Dialysepatienten und diejenigen, die eine hohe Hospitalisierungsrate vorzuweisen hatten, sind dabei häufiger betroffen, als andere. Wir wissen nicht eindeutig, ob die reine AD für diese Symptome verantwortlich ist, oder die Schwere der Erkrankung bei Dialysepatienten an sich. Es ist nach unserer Erkenntnis die erste Studie bei dieser Patientengruppe, in der der COMPASS-31 Fragebogen zur Erfassung der Symptome eingesetzt wurde. Die erfassten Symptome könnten eine wesentliche Rolle im Krankheitsverlauf und der Prognose spielen, besonders in Bezug auf Hospitalisationen. Die Standardverfahren zur Detektion einer AD sind im klinischen Alltag sehr aufwendig und von vielen Faktoren abhängig. Der COMPASS-31 Fragebogen kann hier als einfaches, schnelles und effizientes Verfahren helfen, das Spektrum der Diagnostik in der Gesamtbeurteilung und der Behandlung eines nierenkranken Patienten zu erweitern.

Wir konnten trotz eindeutiger Tendenzen des Score keinen absoluten Zusammenhang zwischen den COMPASS-31 Ergebnissen und der intradialytischen Hypotonie beweisen. Die sichtbaren Tendenzen zeigten sich jedoch allesamt und allein in den mortalitätsprädiktiven Definition der IDH. Deshalb sollten zukünftige Studien, mit einer größeren Population, die Erkenntnisse dieser Studie mit zusätzlichen objektiven Messverfahren zur AD und IDH erweitern. Dies gilt auch bezüglich der Lebensqualität betroffener Patienten. Kliniker sollten anhand dieser Ergebnisse und Möglichkeiten jedoch in Betracht ziehen, dass Dialysepatienten für den Krankheitsverlauf wesentliche Symptome autonomer Dysfunktion zeigen, die mittels eines einfachen Fragebogens mit einer Bearbeitungszeit von unter 10 Minuten erkannt und dementsprechend berücksichtigt werden können.

## 7. Bibliographie

1. Adler, B. L., J. W. Russell, L. K. Hummers and Z. H. McMahan (2018). "Symptoms of Autonomic Dysfunction in Systemic Sclerosis Assessed by the COMPASS-31 Questionnaire." J Rheumatol **45**(8): 1145-1152.
2. Aeschbacher, S., T. Schoen, L. Dorig, R. Kreuzmann, C. Neuhauser, A. Schmidt-Trucksass, N. M. Probst-Hensch, M. Risch, L. Risch and D. Conen (2017). "Heart rate, heart rate variability and inflammatory biomarkers among young and healthy adults." Ann Med **49**(1): 32-41.
3. Agarwal, A., I. S. Anand, V. Sakhuja and K. S. Chugh (1991). "Effect of dialysis and renal transplantation on autonomic dysfunction in chronic renal failure." Kidney Int **40**(3): 489-495.
4. Ali, A., H. Holm, J. Molvin, E. Bachus, G. Tasevska-Dinevska, A. Fedorowski, A. Jujic and M. Magnusson (2018). "Autonomic dysfunction is associated with cardiac remodelling in heart failure patients." ESC Heart Fail **5**(1): 46-52.
5. Arnold, R., T. Issar, A. V. Krishnan and B. A. Pussell (2016). "Neurological complications in chronic kidney disease." JRSM Cardiovasc Dis **5**: 2048004016677687.
6. Arnold, R., B. A. Pussell, J. Howells, V. Grinius, M. C. Kiernan, C. S. Lin and A. V. Krishnan (2014). "Evidence for a causal relationship between hyperkalaemia and axonal dysfunction in end-stage kidney disease." Clin Neurophysiol **125**(1): 179-185.
7. Assimon, M. M. and J. E. Flythe (2017). "Definitions of intradialytic hypotension." Semin Dial **30**(6): 464-472.
8. Aviado, D. M. a. A., D. G. (2001). "The Bezold-Jarisch Reflex. Annals of the New York Academy of Sciences." 940: 948-958.
9. Ayoub, A. and M. Finlayson (2004). "Effect of cool temperature dialysate on the quality and patients' perception of haemodialysis." Nephrol Dial Transplant **19**(1): 190-194.
10. Benarroch, E. E. (2020). "Physiology and Pathophysiology of the Autonomic Nervous System." Continuum (Minneap Minn) **26**(1): 12-24.
11. Benjamin, R. N., S. Aaron, A. Sivadasan, S. Devasahayam, A. Sebastin and M. Alexander (2018). "The Spectrum of Autonomic Dysfunction in Myasthenic Crisis." Ann Indian Acad Neurol **21**(1): 42-48

12. Brunelli, S. M. and A. G. Walker (2018). "The Precision of Standardized Hospitalization, Readmission, and Mortality Ratios for Dialysis Facilities." Am J Kidney Dis **71**(2): 291-294.
13. Celik, A., M. Melek, S. Yuksel, E. Onrat and A. Avsar (2011). "Cardiac autonomic dysfunction in hemodialysis patients: The value of heart rate turbulence." Hemodial Int **15**(2): 193-199.
14. Chandra, A., S. P. Gour, M. K. Mitra, K. C. Garg and B. Lal (1988). "Pupillary involvement in autonomic dysfunction--a study in chronic renal failure." Indian J Ophthalmol **36**(3): 120-122.
15. Chang, Y. M., C. C. Shiao, K. C. Chang, I. L. Chen, C. L. Yang, S. C. Leu, H. L. Su, J. L. Kao, S. C. Tsai and R. N. Jhen (2016). "Heart rate variability is an indicator for intradialytic hypotension among chronic hemodialysis patients." Clin Exp Nephrol **20**(4): 650-659.
16. Chen, T., B. Cleland and B. J. Nankivell (2016). "The Case | Rapidly progressing polyneuropathy in a dialysis patient." Kidney Int **89**(6): 1409-1410.
17. Chesterton, L. J. and C. W. McIntyre (2005). "The assessment of baroreflex sensitivity in patients with chronic kidney disease: implications for vasomotor instability." Curr Opin Nephrol Hypertens **14**(6): 586-591.
18. Converse, R. L., Jr., T. N. Jacobsen, C. M. Jost, R. D. Toto, P. A. Grayburn, T. M. Obregon, F. Fouad-Tarazi and R. G. Victor (1992). "Paradoxical withdrawal of reflex vasoconstriction as a cause of hemodialysis-induced hypotension." J Clin Invest **90**(5): 1657-1665.
19. Couser, W. G., G. Remuzzi, S. Mendis and M. Tonelli (2011). "The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases." Kidney Int **80**(12): 1258-1270.
20. Cruz, D. N., R. L. Mahnensmith, H. M. Brickel and M. A. Perazella (1999). "Midodrine and cool dialysate are effective therapies for symptomatic intradialytic hypotension." Am J Kidney Dis **33**(5): 920-926.
21. Dart, A. M., X. J. Du and B. A. Kingwell (2002). "Gender, sex hormones and autonomic nervous control of the cardiovascular system." Cardiovasc Res **53**(3): 678-687.

22. Dasgupta, I., G. N. Thomas, J. Clarke, A. Sitch, J. Martin, B. Bieber, M. Hecking, A. Karaboyas, R. Pisoni, F. Port, B. Robinson and H. Rayner (2019). "Associations between Hemodialysis Facility Practices to Manage Fluid Volume and Intradialytic Hypotension and Patient Outcomes." Clin J Am Soc Nephrol **14**(3): 385-393.
23. Daugirdas, J. T. (2001). "Pathophysiology of dialysis hypotension: an update." Am J Kidney Dis **38**(4 Suppl 4): S11-17.
24. de Jager, D. J., D. C. Grootendorst, K. J. Jager, P. C. van Dijk, L. M. Tomas, D. Ansell, F. Collart, P. Finne, J. G. Heaf, J. De Meester, J. F. Wetzels, F. R. Rosendaal and F. W. Dekker (2009). "Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis." Jama **302**(16): 1782-1789.
25. Dheenan, S. and W. L. Henrich (2001). "Preventing dialysis hypotension: a comparison of usual protective maneuvers." Kidney Int **59**(3): 1175-1181.
26. Drulovic, J., A. Gavrilovic, L. Crnosija, D. Kistic-Tepavcevic, M. Krbot Skoric, J. Ivanovic, I. Adamec, I. Dujmovic, A. Junakovic, G. Maric, V. Martinovic, T. Pekmezovic and M. Habek (2017). "Validation and cross-cultural adaptation of the COMPASS-31 in Croatian and Serbian patients with multiple sclerosis." Croat Med J **58**(5): 342-348.
27. Dubin, R., C. Owens, W. Gasper, P. Ganz and K. Johansen (2011). "Associations of endothelial dysfunction and arterial stiffness with intradialytic hypotension and hypertension." Hemodial Int **15**(3): 350-358.
28. Eknoyan, G., G. J. Beck, A. K. Cheung, J. T. Daugirdas, T. Greene, J. W. Kusek, M. Allon, J. Bailey, J. A. Delmez, T. A. Depner, J. T. Dwyer, A. S. Levey, N. W. Levin, E. Milford, D. B. Ornt, M. V. Rocco, G. Schulman, S. J. Schwab, B. P. Teehan and R. Toto (2002). "Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis." N Engl J Med **347**(25): 2010-2019.
29. Elming, M. B., M. Hornum, B. Feldt-Rasmussen and E. R. Mathiesen (2011). "Cardiac autonomic neuropathy in patients with uraemia is not related to pre-diabetes." Dan Med Bull **58**(3): A4244.
30. Ewing, D. J., I. W. Campbell and B. F. Clarke (1976). "Mortality in diabetic autonomic neuropathy." Lancet **1**(7960): 601-603.

31. Ewing, D. J. and R. Winney (1975). "Autonomic function in patients with chronic renal failure on intermittent haemodialysis." Nephron **15**(6): 424-429.
32. Fahlke C.; Linke W.; Raßler, B. W., R. (2015). Physiologie.
33. Flythe, J. E., H. Xue, K. E. Lynch, G. C. Curhan and S. M. Brunelli (2015). J Am Soc Nephrol **26**(3): 724-734.
34. Flythe, J. E., H. Xue, K. E. Lynch, G. C. Curhan and S. M. Brunelli (2015). "Association of mortality risk with various definitions of intradialytic hypotension." J Am Soc Nephrol **26**(3): 724-734.
35. Foley, R. N. and P. S. Parfrey (1998). "Cardiovascular disease and mortality in ESRD." J Nephrol **11**(5): 239-245.
36. Folino, A. F., G. Russo, A. Porta, G. Buja, S. Cerutti and S. Iliceto (2007). "Modulations of autonomic activity leading to tilt-mediated syncope." Int J Cardiol **120**(1): 102-107.
37. Franssen, C. F., J. J. Dasselaaar, P. Sytsma, J. G. Burgerhof, P. E. de Jong and R. M. Huisman (2005). "Automatic feedback control of relative blood volume changes during hemodialysis improves blood pressure stability during and after dialysis." Hemodial Int **9**(4): 383-392.
38. Fukuta, H., J. Hayano, S. Ishihara, S. Sakata, S. Mukai, N. Ohte, K. Ojika, K. Yagi, H. Matsumoto, S. Sohmiya and G. Kimura (2003). "Prognostic value of heart rate variability in patients with end-stage renal disease on chronic haemodialysis." Nephrol Dial Transplant **18**(2): 318-325.
39. Gansevoort, R. T., R. Correa-Rotter, B. R. Hemmelgarn, T. H. Jafar, H. J. Heerspink, J. F. Mann, K. Matsushita and C. P. Wen (2013). "Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention." Lancet **382**(9889): 339-352.
40. Geiger, H. (2003). Nierenerkrankungen: Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie.
41. Grassi, G., F. Quarti-Trevano, G. Seravalle, F. Arenare, M. Volpe, S. Furiani, R. Dell'Oro and G. Mancia (2011). "Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure." Hypertension **57**(4): 846-851.
42. Greco, C., F. Di Gennaro, C. D'Amato, R. Morganti, D. Corradini, A. Sun, S. Longo, D. Lauro, G. Pierangeli, P. Cortelli and V. Spallone (2017). "Validation of the Composite

Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS 31) for the assessment of symptoms of autonomic neuropathy in people with diabetes." Diabet Med **34**(6): 834-838.

43. Grubb, B. P. and T. Klingenheben (1999). "[Syndromes of autonomic insufficiency associated with orthostatic intolerance: classification, diagnostic and therapeutic approach]." Z Kardiol **88**(8): 541-549.

44. Heidbreder, E., K. Schafferhans and A. Heidland (1985). "Disturbances of peripheral and autonomic nervous system in chronic renal failure: effects of hemodialysis and transplantation." Clin Nephrol **23**(5): 222-228.

45. Herzog, C. A., J. M. Mangrum and R. Passman (2008). "Sudden cardiac death and dialysis patients." Semin Dial **21**(4): 300-307.

46. Hsu, C. Y., C. Iribarren, C. E. McCulloch, J. Darbinian and A. S. Go (2009). "Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up." Arch Intern Med **169**(4): 342-350.

47. Hu, X. and Q. Zhao (2011). "Autonomic dysregulation as a novel underlying cause of mitral valve prolapse: a hypothesis." Med Sci Monit **17**(9): Hy27-31.

48. Jager, K. J., C. Kovesdy, R. Langham, M. Rosenberg, V. Jha and C. Zoccali (2019). "A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases." Kidney Int **96**(5): 1048-1050.

49. Jassal, S. V., S. J. Coulshed, J. F. Douglas and R. W. Stout (1997). "Autonomic neuropathy predisposing to arrhythmias in hemodialysis patients." Am J Kidney Dis **30**(2): 219-223.

50. K/DOQI (2005). "K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients." Am J Kidney Dis **45**(4 Suppl 3): S1-153.

51. Kastenbauer, T., M. Auinger and K. Irsigler (1994). "[Prevalence of cardiac autonomic neuropathies in uremia and diabetes mellitus]." Wien Klin Wochenschr **106**(23): 733-737.

52. Kazancioglu, R. (2013). "Risk factors for chronic kidney disease: an update." Kidney Int Suppl (2011) **3**(4): 368-371.

53. Kersh, E. S., S. J. Kronfield, A. Unger, R. W. Popper, S. Cantor and K. Cohn (1974). "Autonomic insufficiency in uremia as a cause of hemodialysis-induced hypotension." N Engl J Med **290**(12): 650-653.

54. Kim, Y., J. M. Seok, J. Park, K. H. Kim, J. H. Min, J. W. Cho, S. Park, H. J. Kim, B. J. Kim and J. Youn (2017). "The composite autonomic symptom scale 31 is a useful screening tool for patients with Parkinsonism." PLoS One **12**(7): e0180744.
55. Kleiger, R. E., J. P. Miller, J. T. Bigger, Jr. and A. J. Moss (1987). "Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction." Am J Cardiol **59**(4): 256-262.
56. Kramer, A., M. Pippias, and K. J. Jager (2018). "The European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2015: a summary." Clin Kidney J **11**(1): 108-122.
57. Kuipers, J., J. K. Oosterhuis, W. P. Krijnen, J. J. Dasselaa, C. A. Gaillard, R. Westerhuis and C. F. Franssen (2016). "Prevalence of intradialytic hypotension, clinical symptoms and nursing interventions--a three-months, prospective study of 3818 haemodialysis sessions." BMC Nephrol **17**: 21.
58. Kuipers, J., J. K. Oosterhuis, W. Paans, W. P. Krijnen, C. Gaillard, R. Westerhuis and C. F. M. Franssen (2019). "Association between quality of life and various aspects of intradialytic hypotension including patient-reported intradialytic symptom score." BMC Nephrol **20**(1): 164.
59. Kuipers, J., L. M. Verboom, K. J. R. Ipema, W. Paans, W. P. Krijnen, C. Gaillard, R. Westerhuis and C. F. M. Franssen (2019). "The Prevalence of Intradialytic Hypotension in Patients on Conventional Hemodialysis: A Systematic Review with Meta-Analysis." Am J Nephrol **49**(6): 497-506.
60. Kveder, R., A. Kanolus, A. F. Bren, J. Kovac and S. Sega (2001). "The effect of kidney transplantation on autonomic nervous dysfunction in patients with chronic renal failure." Transplant Proc **33**(7-8): 3394-3395.
61. Laaksonen, S., L. Voipio-Pulkki, M. Erkinjuntti, M. Asola and B. Falck (2000). "Does dialysis therapy improve autonomic and peripheral nervous system abnormalities in chronic uraemia?" J Intern Med **248**(1): 21-26.
62. Lazarus, J. M., C. L. Hampers, E. G. Lowrie and J. P. Merrill (1973). "Baroreceptor activity in normotensive and hypertensive uremic patients." Circulation **47**(5): 1015-1021.

63. Lehnert, H. (2015). *Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
64. Lentine, K. L., S. P. Costa, M. R. Weir, J. F. Robb, L. A. Fleisher, B. L. Kasiske, R. L. Carithers, M. Ragosta, K. Bolton, A. D. Auerbach and K. A. Eagle (2012). "Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation." *J Am Coll Cardiol* **60**(5): 434-480.
65. Lin, C. J., C. Y. Chen, P. C. Wu, C. F. Pan, H. M. Shih, M. Y. Huang, L. H. Chou, J. S. Tang and C. J. Wu (2018). "Intelligent system to predict intradialytic hypotension in chronic hemodialysis." *J Formos Med Assoc.*
66. Locatelli, F., A. R. Nissenson, B. J. Barrett, R. G. Walker, D. C. Wheeler, K. U. Eckardt, N. H. Lameire and G. Eknoyan (2008). "Clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease: problems and solutions. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)." *Kidney Int* **74**(10): 1237-1240.
67. Low, P. A., L. M. Benrud-Larson, D. M. Sletten, T. L. Opfer-Gehrking, S. D. Weigand, P. C. O'Brien, G. A. Suarez and P. J. Dyck (2004). "Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study." *Diabetes Care* **27**(12): 2942-2947.
68. Lugon, J. R., E. A. Warrak, A. S. Lugon, B. A. Salvador and A. C. Nobrega (2003). "Revisiting autonomic dysfunction in end-stage renal disease patients." *Hemodial Int* **7**(3): 198-203.
69. Makowski, K., G. Gielerak, M. Cholewa, E. Kramarz, D. Michalkiewicz, G. Kaminski, A. Cwetsch and A. Skrobowski (2002). "Autonomic nervous system and left ventricular hypertrophy in essential hypertension." *Kardiol Pol* **57**(12): 520-531; discussion 532.



70. Mallamaci, F., C. Zoccali, M. Ciccarelli and J. D. Briggs (1986). "Autonomic function in uremic patients treated by hemodialysis or CAPD and in transplant patients." Clin Nephrol **25**(4): 175-180.
71. Moog, P., O. Eren, M. Witt, V. Rauschel, S. Kossegg, A. Straube, M. Grunke and H. Schulze-Koops (2016). "Assessment of autonomic function in a cohort of patients with ANCA-associated vasculitis." Clin Auton Res **26**(4): 279-285.
72. Moylan, R. D. and T. C. Westfall (1979). "Effect of adenosine on adrenergic neurotransmission in the superfused rat portal vein." Blood Vessels **16**(6): 302-310
73. Ng, H. Y., S. K. Hsueh, Y. T. Lee, T. T. Chiou, P. C. Huang and C. T. Lee (2017). "Synergic Impact of Vascular Calcification and Low Autonomic Tone in Mortality of Hemodialysis Patients." Nephron **137**(2): 91-98.
74. Nies, A. S., D. Robertson and W. J. Stone (1979). "Hemodialysis hypotension is not the result of uremic peripheral autonomic neuropathy." J Lab Clin Med **94**(3): 395-402.
75. Onodugo, O., E. Arodiwe, J. Okoye, B. Ezeala, N. Onodugo, I. Ulasi and C. Ijoma (2018). "Prevalence of autonomic dysfunction among pre-dialysis chronic kidney disease patients in a tertiary hospital, South East Nigeria." Afr Health Sci **18**(4): 950-957.
76. Orofino, L., R. Marcen, C. Quereda, J. J. Villafruela, J. Sabater, R. Matesanz, J. Pascual and J. Ortuno (1990). "Epidemiology of symptomatic hypotension in hemodialysis: is cool dialysate beneficial for all patients?" Am J Nephrol **10**(3): 177-180.
77. Parker, T. F., 3rd (2000). "Technical advances in hemodialysis therapy." Semin Dial **13**(6): 372-377.
78. Pfeifer, M. A., C. R. Weinberg, D. Cook, J. D. Best, A. Reenan and J. B. Halter (1983). "Differential changes of autonomic nervous system function with age in man." Am J Med **75**(2): 249-258.
79. Reeves, P. B. and F. R. Mc Causland (2018). "Mechanisms, Clinical Implications, and Treatment of Intradialytic Hypotension." Clin J Am Soc Nephrol **13**(8): 1297-1303.
80. Reeves, P. B. and F. R. Mc Causland (2018). "Mechanisms, Clinical Implications, and Treatment of Intradialytic Hypotension." Clin J Am Soc Nephrol.
81. Rostand, S. G., J. D. Brunzell, R. O. Cannon, 3rd and R. G. Victor (1991). "Cardiovascular complications in renal failure." J Am Soc Nephrol **2**(6): 1053-1062

82. Rubinger, D., N. Revis, A. Pollak, M. H. Luria and D. Sapoznikov (2004). "Predictors of haemodynamic instability and heart rate variability during haemodialysis." Nephrol Dial Transplant **19**(8): 2053-2060.
83. Ruska, B., T. Pavicic, I. Pavlovic, A. Junakovic, I. Adamec, L. Crnosija, M. Krbot Skoric and M. Habek (2018). "Performance of the COMPASS-31 questionnaire with regard to autonomic nervous system testing results and medication use: a prospective study in a real-life setting." Neurol Sci **39**(12): 2079-2084.
84. Sabanayagam, C., A. Shankar, D. Koh, K. S. Chia, S. M. Saw, S. C. Lim, E. S. Tai and T. Y. Wong (2009). "Retinal microvascular caliber and chronic kidney disease in an Asian population." Am J Epidemiol **169**(5): 625-632.
85. Sahin, M., M. Kayatas, Y. Urun, E. Sennaroglu and S. Akdur (2006). "Performing only one cardiovascular reflex test has a high positive predictive value for diagnosing autonomic neuropathy in patients with chronic renal failure on hemodialysis." Ren Fail **28**(5): 383-387.
86. Sammito S , T. B., Seibt R , Klussmann A , Weippert M , Böckelmann I (2014).  
Leitlinie
87. Nutzung der Herzschlagfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität in der Arbeitsmedizin und der Arbeitswissenschaft. AWMF online: 5-9.
88. Schmidt, H. L. (2011). Physiologie des Menschen, Springer Medizin Verlag  
Heidelberg
89. Selby, N. M., J. O. Burton, L. J. Chesterton and C. W. McIntyre (2006). "Dialysis-induced regional left ventricular dysfunction is ameliorated by cooling the dialysate." Clin J Am Soc Nephrol **1**(6): 1216-1225.
90. Shafi, T., S. Mullangi, B. G. Jaar and H. Silber (2017). "Autonomic dysfunction as a mechanism of intradialytic blood pressure instability." Semin Dial **30**(6): 537-544.
91. Shoji, T., Y. Tsubakihara, M. Fujii and E. Imai (2004). "Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients." Kidney Int **66**(3): 1212-1220.
92. Silbernagl, D. (2001). Taschenatlas Physiologie, Thieme, Stuttgart.

93. Singh, R., M. Arbaz, N. K. Rai and R. Joshi (2019). "Diagnostic accuracy of composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS-31) in early detection of autonomic dysfunction in type 2 diabetes mellitus." Diabetes Metab Syndr Obes **12**: 1735-1742.
94. Sletten, D. M., G. A. Suarez, P. A. Low, J. Mandrekar and W. Singer (2012). "COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score." Mayo Clin Proc **87**(12): 1196-1201.
95. Solders, G., A. Persson and H. Wilczek (1986). "Autonomic system dysfunction and polyneuropathy in nondiabetic uremia. A one-year follow-up study after renal transplantation." Transplantation **41**(5): 616-619.
96. Stojceva-Taneva, O., G. Masin, M. Polenakovic, S. Stojcev and L. Stojkovski (1991). "Autonomic nervous system dysfunction and volume nonresponsive hypotension in hemodialysis patients." Am J Nephrol **11**(2): 123-126.
97. Stolzenberg, H. (1995). Gesundheitssurvey Ost-West. Befragungs- und Untersuchungssurvey in den neuen und alten Bundesländern. Public use file OW 91 (1990-1992). Dokumentation des Datensatzes. Robert-Koch-Institut, Berlin.
98. Suarez, G. A., T. L. Opfer-Gehrking, K. P. Offord, E. J. Atkinson, P. C. O'Brien and P. A. Low (1999). "The Autonomic Symptom Profile: a new instrument to assess autonomic symptoms." Neurology **52**(3): 523-528.
99. Tisler, A., K. Akocsi, B. Borbas, L. Fazakas, S. Ferenczi, S. Gorogh, I. Kulcsar, L. Nagy, J. Samik, J. Szegedi, E. Toth, G. Wagner and I. Kiss (2003). "The effect of frequent or occasional dialysis-associated hypotension on survival of patients on maintenance haemodialysis." Nephrol Dial Transplant **18**(12): 2601-2605.
100. Treister, R., K. O'Neil, H. M. Downs and A. L. Oaklander (2015). "Validation of the composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS-31) in patients with and without small fiber polyneuropathy." Eur J Neurol **22**(7): 1124-1130.
101. Ulleryd, M. A., U. Prahl, J. Borsbo, C. Schmidt, S. Nilsson, G. Bergstrom and M. E. Johansson (2017). "The association between autonomic dysfunction, inflammation and atherosclerosis in men under investigation for carotid plaques." PLoS One **12**(4): e0174974.

102. Underwood, C. F., C. M. Hildreth, B. F. Wyse, R. Boyd, A. K. Goodchild and J. K. Phillips (2017). "Uraemia: an unrecognized driver of central neurohumoral dysfunction in chronic kidney disease?" Acta Physiol (Oxf) **219**(1): 305-323.
103. Vincent, A., M. O. Whipple, P. A. Low, M. Joyner and T. L. Hoskin (2016). "Patients With Fibromyalgia Have Significant Autonomic Symptoms But Modest Autonomic Dysfunction." Pm r **8**(5): 425-435.
104. Vita, G., G. Bellinghieri, A. Trusso, G. Costantino, D. Santoro, F. Monteleone, C. Messina and V. Savica (1999). "Uremic autonomic neuropathy studied by spectral analysis of heart rate." Kidney Int **56**(1): 232-237.
105. Vita, G., C. Messina, V. Savica and G. Bellinghieri (1990). "Uraemic autonomic neuropathy." J Auton Nerv Syst **30 Suppl**: S179-184.
106. Vita, G., V. Savica, S. Milone, A. Trusso, G. Bellinghieri and C. Messina (1996). "Uremic autonomic neuropathy: recovery following bicarbonate hemodialysis." Clin Nephrol **45**(1): 56-60.
107. Vita, G., V. Savica, R. M. Puglisi, L. Marabello, G. Bellinghieri and C. Messina (1992). "The course of autonomic neural function in chronic uraemic patients during haemodialysis treatment." Nephrol Dial Transplant **7**(10): 1022-1025.
108. Wang, R., F. Canavese, T. Intravooth, W. Singer and M. Hilz (2019). "German Validation of the Composite Autonomic Symptom Score 31 (P3.6-060)." Neurology **92**(15 Supplement): P3.6-060.
109. Wong, C. W., T. Y. Wong, C. Y. Cheng and C. Sabanayagam (2014). "Kidney and eye diseases: common risk factors, etiological mechanisms, and pathways." Kidney Int **85**(6): 1290-1302.
110. Yu, J., Z. Liu, B. Shen, J. Teng, J. Zou and X. Ding (2018). "Intradialytic Hypotension as an Independent Risk Factor for Long-Term Mortality in Maintaining Hemodialysis Patients: A 5-Year Follow-Up Cohort Study." Blood Purif **45**(4): 320-326.
111. Zchoval, R., V. Borovicka, T. Marada, O. Viklicky, J. Fronek, J. Krhut, L. Janousek, J. Slatinska and P. Nencka (2018). "The Effects of Diuresis, Duration of Dialysis and Age on Lower Urinary Tract Function in Urologically Healthy Male Patients on the Waiting List for Kidney Transplant." Urol J **15**(2): 49-54.

112. Zoccali, C., M. Ciccarelli, F. Mallamaci and Q. Maggiore (1986). "Parasympathetic function in haemodialysis patients." Nephron **44**(4): 351-354.
113. Zürich, U. (2018). "Methodenberatung Statistik."

## 8. Anhang (Tabellen – und Abbildungsverzeichnis)

### 8.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 : Übersicht über die wichtigsten Ursachen primärer und sekundärer Dysautonomien nach (Grubb and Klingenheben 1999) (Lehnert 2015). .....	10
Tabelle 2: Symptomenkomplexe der autonomen Dysfunktion und ihre Ausprägungserscheinungen (Suarez, Opfer-Gehrking et al. 1999) .....	12
Tabelle 3: Die gängigsten IDH Definitionen nach (Flythe, Xue et al. 2015).....	18
Tabelle 4: Tests zusammengefasst nach (Sahin, Kayatas et al. 2006) zur Beurteilung des ANS.....	19
Tabelle 5: Die Subdomänen und die verbliebene Anzahl an Fragen in Anlehnung an den ursprünglichen COMPASS in der finalen Version als COMPASS-31 nach (Sletten, Suarez et al. 2012) .....	20
Tabelle 6: Die sekundären Endpunkte der Citrat / Acetat Studie .....	23
Tabelle 7: Beispiel* zur Berechnung des COMPASS-31 Score .....	26
Tabelle 8: Die Grunddaten zur Berechnung der IDH .....	28
Tabelle 9: IDH Definitionen nach Hinterlegung von Berechnungsformeln (1 = IDH positiv / 2 = IDH negativ). .....	29
Tabelle 10: Die Einteilung und Berechnung der statistischen Effektstärke nach (Zürich 2018).....	31
Tabelle 11: Die Charakteristika der Studienpopulation .....	35
Tabelle 12: Übersicht über die Blutdruckmedikationen des Patientenkollektivs mit zugehörigem Score....	36
Tabelle 13: Auswertung des COMPASS-31 Fragebogens mit Gegenüberstellung von Dialysepatienten und gesunder Kontrollgruppe.....	37
Tabelle 14: Vergleich der COMPASS-31 Subdomänen anhand ihrer Mittelwerte von Patienten gegenüber der Kontrollgruppe mit Signifikanzen nach multipler Testung* .....	40
Tabelle 15: Zusammenhänge zwischen COMPASS-31 Score und möglichen Einflussgrößen.....	46
Tabelle 16: Kumulative Tage der Hospitalisierungen insgesamt und Korrelationen von Häufigkeit und Anzahl der Hospitalisierungen und der Höhe des COMPASS-31-Scores .....	50
Tabelle 17: COMPASS-31 Mediane und antihypertensive Medikation.....	51

## 8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 nach (Schmidt 2011) : Die physiologische Steuerung des autonomen Nervensystems.....	9
Abbildung 2: Der Bezold-Jarisch Reflex nach (Aviado 2001).....	11
Abbildung 3: Korrelationen der AD mit weiteren Parametern in bisherigen Studien .....	15
Abbildung 4: Eine reduzierte oder fehlende autonome kompensatorische Reaktion auf den Dialysevorgang führt zu einem hämodynamischen Ungleichgewicht und dem Auftreten der IDH.....	16
Abbildung 5: IDH Symptome und deren möglichen Folgen. Zusammengefasst aus (Kuipers, Oosterhuis et al. 2016) .....	17
Abbildung 6 a: Die Dokumentation der Blutdruckverläufe vor und während der Dialyse. ....	29
Abbildung 6 b: Die Dokumentation möglicher Symptome und Interventionen bei positiver IDH. ....	30
Abbildung 7: Flow Chart der Studienpopulation.....	32
Abbildung 8: Die Grunderkrankungen der Patienten als potentielle Ursache des Nierenschadens im Balkendiagramm.....	33
Abbildung 9: Graphische Darstellung der Unterschiede bei Dialysepatienten im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe bezüglich der Verteilung und Höhe des COMPASS-31-Score.....	38
Abbildung 10: Vergleich der COMPASS-31 Subdomänen anhand ihrer Mittelwerte der Patienten gegenüber der Kontrollgruppe. ....	41
Abbildung 11: Die Verteilung der IDH Definitionen mit 30% Hürde innerhalb des Patientenkollektives. .	42
Abbildung 12: Verteilung der IDH Definitionen bei mindestens einmaligem Zutreffen der Kriterien pro Monat innerhalb des Patientenkollektives.....	43
Abbildung 13: Die Verteilung und Höhe des COMPASS-31-Score bei Patienten ohne IDH im Vergleich zu Patienten mit IDH Anhand der acht verschiedenen Definitionen (A-H); .....	45
Abbildung 14 : Demographische Größen, Risikofaktoren und ihre Zusammenhänge zum COMPASS-31-Score. ....	49
Abbildung 15: Übersicht zur Einnahme von blutdruckwirksamen Medikamenten.....	52

### 8.3 Anhang: Der COMPASS-31 Fragebogen (inkl. Scoring Verzeichnis) nach (Moog, Ehren et al., 2016)

Klinikum rechts der Isar · 2MDIA · Ismaninger Str. 22 · 81675 München



Klinikum rechts der Isar



Technische Universität München

**Fragebogen COMPASS 31;** Patientenname: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

1. Haben Sie sich im letzten Jahr einmal ohnmächtig oder benommen gefühlt oder hatten Schwierigkeiten beim Denken, kurz nachdem Sie aus einer sitzenden oder liegenden Position aufgestanden sind?
  1. Ja
  2. Nein (falls Sie Nein angekreuzt haben, bitte weiter bei Frage 5)
2. Wie häufig treten diese Symptome nach dem Aufstehen auf?
  1. Selten
  2. Gelegentlich
  3. Häufig
  4. Fast immer
3. Wie würden Sie die Ausprägung der Symptome beschreiben?
  1. Gering
  2. Mittel
  3. Schwer
4. Die Symptome haben sich im Laufe des letzten Jahres wie folgt entwickelt:
  1. Viel schlechter geworden
  2. Etwas schlechter geworden
  3. Ungefähr gleich geblieben
  4. Etwas besser geworden
  5. Viel besser geworden
  6. Ganz verschwunden



5. Hat sich im letzten Jahr jemals Ihre Haut verfärbt, z.B. rötlich, weißlich oder lila?

1. Ja
2. Nein (falls Sie Nein angekreuzt haben, bitte weiter bei Frage 8)

6. Welche Körperstellen sind von diesen Hautverfärbungen betroffen? (Mehrfachnennung möglich)

1. Hände
2. Füße

7. Diese Verfärbungen sind:

1. Viel schlimmer geworden
2. Etwas schlimmer geworden
3. Ungefähr gleich geblieben
4. Etwas besser geworden
5. Viel besser geworden
6. Ganz verschwunden

8. Wie hat sich Ihre Schweißneigung in den letzten 5 Jahren verändert?

1. Ich schwitze viel mehr als früher
2. Ich schwitze etwas mehr als früher
3. Ich habe keine Veränderung bemerkt
4. Ich schwitze etwas weniger als früher
5. Ich schwitze viel weniger als früher

9. Fühlen sich Ihre Augen sehr trocken an?

1. Ja
2. Nein

10. Fühlt sich Ihr Mund sehr trocken an?

1. Nein
2. Ja

11. Wie hat sich Ihre Mundtrockenheit oder Augentrockenheit verändert (das Symptom, das Sie über den längsten Zeitraum hatten zählt)?
1. Ich habe keins dieser Symptome
  2. viel schlechter geworden
  3. Etwas schlechter geworden
  4. Gleich geblieben
  5. Etwas besser geworden
  6. Viel besser geworden
  7. Ganz verschwunden
12. Hat sich im letzten Jahr etwas daran geändert, wie schnell Sie beim Essen ein Völlegefühl entwickeln?
1. Das Völlegefühl stellt sich viel schneller als gewohnt ein
  2. Das Völlegefühl stellt sich schneller als gewohnt ein
  3. Ich habe keine Änderung bemerkt
  4. Das Völlegefühl stellt sich langsamer als gewohnt ein
  5. Das Völlegefühl stellt sich viel langsamer als gewohnt ein
13. Haben Sie im letzten Jahr mal ein extremes oder lang anhaltendes Völlegefühl verspürt?
1. Nie
  2. Manchmal
  3. Häufig
14. Mussten Sie im letzten Jahr nach dem Essen erbrechen?
1. Nie
  2. Manchmal
  3. Häufig
15. Hatten Sie im letzten Jahr mal krampfartige oder kolikartige Bauchschmerzen?
1. Nie
  2. Manchmal
  3. Häufig

16. Hatten Sie im letzten Jahr Durchfallattacken?

1. Ja
2. Nein (falls Sie Nein angekreuzt haben, bitte weiter bei Frage 20)

17. Wie oft kommt das vor?

1. Selten
2. Gelegentlich
3. Häufig (\_\_\_\_\_mal im Monat)
4. Andauernd

18. Wie schwer sind diese Durchfallattacken?

1. leicht
2. mittel
3. schwer

19. Werden die Durchfälle:

1. viel schlimmer?
2. Etwas schlimmer?
3. Bleiben gleich
4. Etwas besser?
5. Viel besser?
6. Sind ganz verschwunden

20. Hatten Sie im letzten Jahr Verstopfung?

1. Ja
2. Nein (falls Sie Nein angekreuzt haben, bitte weiter bei Frage 24)

21. Wie oft haben Sie Verstopfung?

1. Selten
2. Gelegentlich
3. Häufig ( \_\_\_\_\_ mal im Monat)
4. Andauernd

22. Wie ausgeprägt ist die Verstopfung?

1. gering
2. mittel

23. Wird die Verstopfung:

1. viel schlimmer?
2. Etwas schlimmer?
3. Bleibt gleich
4. Etwas besser?
5. Viel besser?
6. ist ganz verschwunden

24. Haben Sie im letzten Jahr mal den Urin nicht halten können?

1. Nie
2. gelegentlich
3. häufig ( \_\_\_\_\_ mal im Monat)
4. andauernd

25. Hatten Sie im letzten Jahr Schwierigkeiten, Wasser zu lassen?

1. Nie
2. gelegentlich
3. häufig ( \_\_\_\_\_ mal im Monat)
4. andauernd

26. Hatten Sie im letzten Jahr Probleme, die Blase vollständig zu leeren?

1. Nie
2. gelegentlich
3. häufig ( \_\_\_\_\_mal im Monat)
4. andauernd

27. Hat Sie im letzten Jahr helles Licht gestört, wenn Sie keine Sonnenbrille oder eine Brille mit getönten Gläsern getragen haben?

1. Nie (wenn Sie nie angekreuzt haben, dann weiter mit Frage 29)
2. Gelegentlich
3. Häufig
4. Andauernd

28. Wie ausgeprägt ist diese Lichtempfindlichkeit?

1. gering
2. mittel
3. schwer

29. Hatten Sie im letzten Jahr Probleme, Dinge mit den Augen zu fokussieren?

1. Nie (wenn Sie nie angekreuzt haben, dann weiter mit Frage 31)
2. Gelegentlich
3. Häufig
4. Andauernd

30. Wie ausgeprägt ist diese Schwierigkeit, Dinge zu fokussieren?

1. gering
2. mittel
3. schwer

31. Wie hat sich das für Sie störendste Augensymptom verändert (Lichtempfindlichkeit oder Fokussieren):

1. Ich habe keins dieser Symptome
2. viel schlechter geworden
3. Etwas schlechter geworden
4. Gleich geblieben
5. Etwas besser geworden
6. Viel besser geworden
7. Ganz verschwunden

Domain	Item	Answer	Points							
Orthostatic Intolerance	1	1	1	19	1	3				
		2	1		2	2				
		3	2		3	1				
	2	1	1		20	1	1			
		2	2			2	1			
		3	3			3	2			
	3	1	1			21	2	1		
		2	2				3	2		
		3	3				4	3		
	4	1	3				22	1	1	
		2	2					2	2	
		3	3					3	3	
5	1	3	23	1				3		
	2	2		2				2		
	3	1		3				1		
Vasomotor	5	1		1	Bladder			24	2	1
		2		1					3	2
		3		1					4	3
	6	1		3		25			2	1
		2		2					3	2
		3		1					4	3
	7	1		1			26		2	1
		2		2					3	2
		3		1					4	3
Secretomotor	8	1	1	Pupillomotor	27			2	1	
		4	1					3	2	
		5	2					4	3	
	9	1	1			28		1	1	
		2	3					2	2	
		3	2					3	3	
	10	1	1				29	2	1	
		2	3					3	2	
3		2	4	3						
11	1	1	30	1	1					
	2	3		2	2					
	3	2		3	3					
Gastrointestinal	12	1		2	31	2		3		
		2		1		3		2		
		3		2		4	3			
	13	1		1		32	1	1		
		2		2			2	2		
		3	1	3			3			
	14	1	2	33			2	3		
		2	2				3	3		
		3	1				4	2		
	15	1	1				Gastrointestinal	12	1	2
		2	2						2	1
		3	2			3			2	
	16	1	1			13			2	1
		2	1						3	2
		3	2	4					1	
17	1	1	14	2	1					
	2	1		3	2					
	3	2		4	3					
18	1	1		15	2				1	
	2	2			3				2	
	3	3			4				3	
19	1	1			16				1	1
	2	1							2	1
	3	2	3						2	
20	1	1	17				4	3		
	2	1					1	1		
	3	2					2	2		
21	1	1				18	3	3		
	2	2					4	2		
	3	3			1		1			
22	1	1			19		2	1		
	2	2					3	2		
	3	3					4	3		
23	1	3		20			1	1		
	2	2					2	2		
	3	1				3	3			
24	1	1				21	2	3		
	2	2					3	2		
	3	3					4	1		
25	1	3	22				1	3		
	2	2					2	2		
	3	1		3			1			
26	1	1		23			2	1		
	2	2					3	2		
	3	3					4	3		
27	1	1			24		1	1		
	2	2					2	2		
	3	3	3				3			
28	1	1	25				2	1		
	2	2					3	2		
	3	3					4	3		
29	1	1				26	1	1		
	2	2					2	2		
	3	3			3		3			
30	1	1			27		2	1		
	2	2					3	2		
	3	3					4	3		
31	1	1		28			1	1		
	2	2					2	2		
	3	3				3	3			
32	1	1				29	2	1		
	2	2					3	2		
	3	3					4	3		
33	1	1	30				1	1		
	2	2					2	2		
	3	3		3			3			
34	1	1		31			2	3		
	2	2					3	2		
	3	3					4	1		

## 9. Vorveröffentlichung

Einige der hier dargestellten Ergebnisse wurden im Journal „Nephrology Dialysis Transplantation“ (Volume 33, Ausgabe 11, Seiten 2043-2051; PMID: 29860419) unter dem Titel „Acetate-free, citrate-acidified bicarbonate dialysis improves serum calcification propensity—a preliminary study“ im November 2018 publiziert:

Autor(en):

Georg Lorenz, Christopher C Mayer, Quirin Bachmann, Sarah Stryeck, Matthias C Braunisch, Bernhard Haller, Javier Carbajo-Lozoya, Alina Schmidt, Simon Witthauer, Jasmin Abuzahu, Stephan Kemmner, Susanne Angermann, Naresh Koneru, Siegfried Wassertheurer, Richard Bieber, Uwe Heemann, Tobias Madl, Andreas Pasch, Christoph Schmaderer



## 10. Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die bei der promotionsführenden Einrichtung  
zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel:

**Symptome autonomer Dysfunktion bei Dialysepatienten und deren Korrelation mit  
intradialytischer Hypotension**

in der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München,  
Abteilung für Nephrologie der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik am Klinikum rechts  
der Isar

der Anleitung und Betreuung durch:

PD Dr. med. Christoph Schmaderer

ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 Abs. 6 und 7 Satz 2  
angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuten  
hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.

Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren  
als Prüfungsleistung vorgelegt.

Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren  
Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert.

Die öffentlich zugängliche Promotionsordnung der TUM ist mir bekannt,  
insbesondere habe ich die Bedeutung von § 28 (Nichtigkeit der Promotion) und § 29 (Entzug  
des Doktorgrades) zur Kenntnis genommen. Ich bin mir der Konsequenzen einer falschen  
Eidesstattlichen Erklärung bewusst.

Mit der Aufnahme meiner personenbezogenen Daten in die Alumni-Datei bei der TUM bin  
ich einverstanden.

München, den 25. April 2020,

Simon Witthauer

(Ort, Datum, Unterschrift)

## 11. Danksagung

Mein Dank gilt an erster Stelle Herrn PD. Dr. med. Christoph Schmaderer und Herrn Dr. med. Georg Lorenz sowie der gesamten nephrologischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar. Sie haben mir mit Vertrauen ermöglicht, die klinische Studie am Patienten durchzuführen und meine Promotion abzuschließen. Herzlichen Dank dabei auch an die Mitarbeiter des nephrologischen Forschungslabors.

Zudem wäre diese Arbeit im Rahmen der Citrat / Acetat Studie nicht möglich gewesen ohne die herausragende Kooperation mit allen Mitarbeitern und Patienten der beiden Dialysezentren in Bogenhausen und Neuperlach unter Leitung von Herrn Dr. med. Richard Bieber und seinem Team. Obwohl die Durchführung der Studie ein enormer Eingriff in den Arbeitsalltag darstellte und ebenfalls für die Patienten eine starke Belastung bedeutete, konnte diese mit regem Interesse und einer Unterstützung weit über das gewünschte Maß hinaus realisiert werden.

Ich möchte Herrn Dr. med. Georg Lorenz zusätzlich für seine professionelle und zuverlässige Betreuung dieser Arbeit danken!

Mein herzlicher Dank gilt zudem Herrn PD Dr. med. Philipp Moog, der mir, obwohl abteilungsfremd, half, das Gebiet der autonomen Dysfunktion an Hand seiner Arbeit besser zu verstehen.

Meinen ehemaligen Kollegen der Arbeitsgruppe „Acetat/Citrat“ und den Mitarbeitern der anderen Arbeitsgruppen möchte ich ganz herzlich für die bereichernde gemeinsame Zeit und Ihre Unterstützung in jeder Hinsicht danken. Ich wünsche allen auf Ihrem weiteren Weg viel Glück und Erfolg!

Mein letzter und persönlichster Dank gilt hiermit von Herzen meiner Familie sowie den Patienten. Beide bildeten das Fundament dieser Arbeit.