

Assoziation der Körperkomposition und Hyperhydratation mit systemischer Inflammation und anderen Risikofaktoren beim Dialysepatienten

Jasmin Abuzahu

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung einer

Doktorin der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Gabriele Multhoff

Prüfer*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Christoph Schmaderer
2. Prof. Dr. Jürgen E. Gschwend

Die Dissertation wurde am 01.09.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.02.2023 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | Einleitung | 6 |
| 1.1 | Die chronische Niereninsuffizienz und der Dialysepatient | 6 |
| 1.1.1 | Epidemiologie | 6 |
| 1.1.2 | Funktionsweise der Hämodialyse..... | 7 |
| 1.1.3 | Krankheitsverlauf und Mortalität | 9 |
| 1.2 | Die Besonderheit der Körperzusammensetzung bei Dialysepatienten..... | 12 |
| 1.2.1 | Allgemeines zur Körperzusammensetzung beim Gesunden | 12 |
| 1.2.2 | Der Hydrationsstatus beim Dialysepatienten | 14 |
| 1.2.3 | Die Menge an Muskel- und Fettmasse bei Dialysepatienten und das "Adipositas-Paradoxon" | 16 |
| 1.3 | Inflammation beim Dialysepatienten..... | 19 |
| 1.3.1 | Allgemeines zur Inflammation..... | 19 |
| 1.3.2 | Ursachen und Auswirkungen der Inflammation beim Dialysepatienten | 20 |
| 1.3.3 | Marker der chronischen Inflammation beim Dialysepatienten | 23 |
| 1.4 | Zielsetzung und Fragestellung der eigenen Studie | 30 |
| 2 | Methoden und Materialien | 32 |
| 2.1 | Studienpopulation..... | 32 |
| 2.2 | Body-Composition-Monitor-Messung | 33 |
| 2.2.1 | Messgerät und -technik | 33 |
| 2.2.2 | Vorbereitungen und Ablauf der Messung | 37 |
| 2.2.3 | Erhobene BCM-Parameter | 38 |
| 2.3 | Laborchemische Messungen..... | 40 |
| 2.3.1 | Blutabnahmen..... | 40 |
| 2.3.2 | Bestimmung der Zytokine in den Blutproben | 40 |
| 2.3.3 | Labormaterialien | 41 |
| 2.4 | Anamnese und Aktenstudium..... | 42 |

| | | |
|-------|--|-----|
| 2.5 | Statistische Auswertung der erhobenen Daten | 46 |
| 3 | Ergebnisse | 50 |
| 3.1 | Eingeschlossenes Dialysekollektiv und epidemiologische Datenbeschreibung..... | 50 |
| 3.2 | Einteilung des Dialysekollektivs in Hydrierungsgruppen | 56 |
| 3.3 | Deskriptive Statistik und Analyse der Inflammation in den Hydrierungsgruppen.... | 58 |
| 3.3.1 | Demographische, dialysespezifische, klinische und BCM-spezifische Charakteristika | 58 |
| 3.3.2 | OH-Wert und Inflammationswerte CRP, Leukozyten, IL2, IL4, IL6, IL8, IL10, IL17a und Interferon- γ | 67 |
| 3.3.3 | OH-Wert und retrospektive Hospitalisierung und Infektion | 74 |
| 3.4 | Korrelation zwischen dem Fett- und Muskelgewebsanteil und klinischen sowie inflammationspezifischen Parametern..... | 79 |
| 3.4.1 | Korrelation zwischen FTI bzw. LTI und demographischen, dialysespezifischen, klinischen und BCM-spezifischen Parametern | 79 |
| 3.4.2 | Korrelation zwischen FTI bzw. LTI und kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten..... | 85 |
| 3.4.3 | Korrelation zwischen FTI bzw. LTI und Inflammationswerten CRP, Leukozyten, IL2, IL4, IL6, IL8, IL10, IL17a, Interferon- γ und der retrospektiven Hospitalisierungs- und Infektionsrate..... | 91 |
| 4 | Diskussion | 97 |
| 4.1 | Die Beziehung zwischen der arteriellen Hypertonie und dem Hydrierungsstatus bei Dialysepatienten | 97 |
| 4.2 | Der Zusammenhang zwischen dem Hydrierungsstatus und der Inflammation bei Dialysepatienten | 98 |
| 4.2.1 | Die Korrelation zwischen OH-Wert und IL17a | 99 |
| 4.3 | Die Aussagekraft des BMI hinsichtlich des Hydrierungszustandes und des Fett- und Muskelmassenanteils bei Dialysepatienten | 104 |
| 4.4 | Die Korrelation zwischen dem Fettmassenanteil und der Dialyseeffektivität..... | 106 |
| 4.5 | Die Korrelation zwischen dem Fett- und Muskelmassenanteil und dem Serum-Albumin..... | 108 |

| | | |
|-------|--|-----|
| 4.6 | Die Korrelation zwischen der Körperzusammensetzung und der Inflammation bei Dialysepatienten | 110 |
| 4.6.1 | Die Korrelation zwischen dem Fettmassenanteil und der Inflammation | 110 |
| 4.6.2 | Die Korrelation zwischen dem Muskelmassenanteil und der Inflammation ... | 113 |
| 4.7 | Limitationen der eigenen Studie..... | 117 |
| 5 | Zusammenfassung und Ausblick | 119 |
| 6 | Literaturverzeichnis..... | 121 |
| 7 | Abkürzungsverzeichnis | 145 |
| 8 | Tabellenverzeichnis..... | 149 |
| 9 | Abbildungsverzeichnis | 151 |
| 10 | Erklärung..... | 152 |
| 11 | Danksagung..... | 153 |

1 Einleitung

1.1 Die chronische Niereninsuffizienz und der Dialysepatient

1.1.1 Epidemiologie

Laut der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) leben 2019 neun Millionen Menschen in Deutschland mit einer chronischen Nierenerkrankung (1). Hierunter versteht man die irreversible Abnahme der exkretorischen und inkretorischen Nierenfunktion, die oftmals zufällig mittels einer über mindestens drei Monaten reduzierten glomerulären Filtrationsrate (GFR) von unter $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, durch Zeichen einer Nierenschädigung anhand von Serum- oder Urinveränderungen oder durch pathologische Anzeichen in der Bildgebung sowie in der Histologie diagnostiziert wird (2, 3).

Entsprechend des epidemiologischen Jahresberichtes der "European-Renal-Association" (ERA) und der "European-Dialysis-and-Transplant-Association" (ERA-EDTA) für das Jahr 2015 betrug in 36 europäischen Ländern die Prävalenz für die terminale Nierenerkrankung mit Erhalt einer Nierenersatztherapie ca. 540.000, die Inzidenz für das Jahr 2015 belief sich auf 81.000 Patienten (4). Nur 4 % konnten zeitnah nach Diagnosestellung Empfänger einer Nierenspende werden, wohingegen der überwiegende restliche Anteil mit einer andauernden Dialysetherapie begann (4).

Während es in Deutschland 2011 ca. 61.000 chronische Dialysepatienten gab (5), macht diese Patientengruppe aktuell ca. 80.000 Menschen aus (3, 6), mit einem für das Jahr 2020 geschätzten Prävalenz-Anstieg auf ca. 100.000 Patienten (7).

Die diabetische Nephropathie stellte sich 2010 als häufigste renale Grunderkrankung mit Konsequenz einer ESRD dar (5), wurde aktuell jedoch durch die vaskuläre hypertensive Nephropathie abgelöst, gefolgt von der primären Glomerulonephritis, der diabetischen Nephropathie, Systemerkrankungen u.a. (2, 3).

1.1.2 Funktionsweise der Hämodialyse

Die Dialyse wird bei Patienten mit ESRD angewendet und dient als maschinelles Nierenersatzverfahren zur Elimination von Wasser und harnpflichtigen Substanzen wie Harnstoff und Kreatinin sowie zur Regulation von Störungen im Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt.

Der genaue Zeitpunkt zur Initialisierung einer Dialysetherapie bei ESRD-Patienten ist bis heute umstritten (8). Allgemein wird in erster Linie Rücksicht auf die klinische Symptomatik und den Allgemeinzustand des Patienten genommen und der Beginn einer eventuellen Dialysetherapie bei ESRD-Patienten von beispielsweise urämischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen und dem Auftreten einer urämischen Enzephalopathie, Überwässerungszuständen mit Lungen- und peripheren Ödemen sowie Elektrolytentgleisungen abhängig gemacht. Die Studie "Initiating Dialysis Early and Late" (IDEAL-Studie) empfiehlt bei fehlender Klinik die Dialyseindikation bei einer GFR < 7 ml/min zu stellen, bei Vorhandensein eines Diabetes mellitus oder einer Malnutrition sollte die GFR-Grenze individuell angehoben werden (9). Andere Studien konnten bei einem Dialysebeginn unter einem GFR-Grenzwert von 7 ml/min keinen signifikanten Überlebensvorteil für ESRD-Patienten evaluieren und schlugen dementsprechend eine Herabsenkung der GFR-Schwelle bei fehlender Klinik der Patienten vor (8, 10, 11).

Im Folgenden werden die Hämodialyseverfahren, die für das weitere Verständnis dieser wissenschaftlichen Arbeit beitragen, "Hämodialyse" und Hämodiafiltration" näher erläutert (3).

Hämodialyse

Mit 65 % ist die Hämodialyse (HD) in Deutschland das gängigste Dialyseverfahren. Unter Verwendung einer semipermeablen Membran wird eine Diffusion von harnpflichtigen Substanzen bis zu einer Größe von 25.000 Dalton entlang eines Konzentrationsgefälles aus dem Blut in eine isotonische Dialysatflüssigkeit bewirkt. Auf diese Weise lassen sich v.a. niedermolekulare Stoffe gut eliminieren. Der Konzentrationsunterschied zwischen Patientenblut und Dialysatflüssigkeit wird mithilfe der Dialysemaschine aufrechterhalten. Überschüssiges Wasser wird durch das Prinzip der Ultrafiltration (UF) bei einem osmotischen oder physikalischen Druckgradienten zwischen Blut und Dialysatflüssigkeit entzogen.

Für die regelmäßige HD-Therapie benötigen die Patienten einen leicht zu punktierenden Gefäßzugang. Hierfür wird operativ häufig eine arteriovenöse Fistel angelegt, meist der sogenannte Cimino-Brescia-Shunt zwischen Arteria radialis und einer Unterarmvene des nicht dominanten Armes. Alternativ kann die Anlage eines Vorhofkatheters oder eines Grafts in Betracht gezogen werden.

Zur Beurteilung der effizienten HD-Therapie dienen Anamnese und Klinik des Patienten bezüglich des Allgemein- und Ernährungszustands, des Gewichts, des Blutdrucks, des Anämiegrades und anderer Parameter sowie der laborchemisch und rechnerisch ermittelte Kt/V-Wert, welcher als Parameter der effektiven Blutreinigung pro Behandlungsintervall fungiert und durch folgende Formel definiert ist (12):

$$Kt/V = \frac{K \times t}{V}$$

- K= Clearance in ml/min (über Harnstoffgehalt im Blut prä- und postdialytisch berechnet)
- t= effektive Dialysezeit in min
- V= Körperwassergehalt in ml (60 % des Körpergewichts)

Das einheitsfreie Kt/V dient zur Bestimmung der Dialyседosis und sollte optimal den Wert von 1,2 überschreiten, wohingegen laut der HEMO-Studie von Eknoyan et al., HD-Patienten mit wöchentlich dreimaligen Dialysesitzungen und einem Kt/V-Wert von >1,5 weder einen signifikanten Überlebensvorteil noch eine Reduktion der Hospitalisierungsrate aufweisen konnten (13).

Hämodiafiltration

Die Hämodiafiltration (HDF) führt die Funktionsprinzipien und Vorteile der HD und der Hämofiltration (HF) zusammen, sodass eine gute Elimination von niedermolekularen als auch von höher molekularen Stoffen erreicht werden kann. Im Gegensatz zur HD, können im Rahmen der HF größere Moleküle durch konvektiven Transport eliminiert werden (3, 14). Durch einen hier eingebauten Hämofilter, der die physiologische Funktion des Glomerulums mimt, wird entlang eines erzeugten Druckgefälles Wasser aus dem Blutkompartiment in das umgebende, mit Dialysatflüssigkeit gefüllte Kompartiment gepresst (14, 15). Der hohe positive

Druck in der Blutkammer des Dialysators wird durch das Pumpen des Blutes in viele schmale Hohlfasern, die gemeinsam das Blutkompartiment des Dialysators bilden, hergestellt, wohingegen der Unterdruck im umgebenden Dialyseflüssigkeitskompartiment mithilfe einer Saugpumpe der Dialysemaschine aufrecht gehalten wird (16). Der Unterschied zwischen dem Blutdruck in den Hohlfasern und dem Druck in der umgebenden Kammer bildet den Druck entlang der Membran, dem sogenannten transmembranären Druck (transmembrane pressure, TMP), der für die Flüssigkeits- bzw. Wasserströmung vom Blut in das Dialyseflüssigkeitskompartiment eine zentrale Rolle spielt (15, 16). Der bereits oben erwähnte konvektive Transport bzw. die Konvektion bezeichnet die Bewegung gelöster Stoffe innerhalb einer Flüssigkeit wenn diese im Rahmen einer Flüssigkeitsströmung von einem Ort an einen anderen Ort transportiert wird. Im Kontext der HDF stellt dies den gleichzeitigen Transfer von gelösten Molekülen innerhalb der ultrafiltrierten Flüssigkeit entlang einer semipermeablen Membran mithilfe eines druckinduzierten Wasserflusses dar (16). Da die ultrafiltrierte Flüssigkeitsmenge definitionsgemäß die angestrebte Flüssigkeitseliminierung übersteigt (bis zu 40 l pro Sitzung (15)), erfolgt während der HDF eine kalkulierte Gabe von Ersatzflüssigkeit, um das anvisierte Flüssigkeitsgleichgewicht zu erreichen (15). Der konvektive Transport wird durch verschiedene Faktoren wie beispielsweise die Menge an ultrafiltrierter Flüssigkeit, die Porengröße der Dialysemembran und die Größe der enthaltenen gelösten Moleküle bestimmt (16). Die gelösten Stoffe können hierbei die Membran nur passieren, wenn die Porengrößen dieser entsprechend groß genug sind (15, 16). Mittels konvektiver Eliminierung erzielt die HDF dementsprechend die Entfernung von gelösten Molekülen und Urämietoxinen mit höheren Molekulargewichten und, anhand der Kombination mit dem diffusiven Stofftransport, die effektive Eliminierung gelöster Stoffe in einem breiten Spektrum an Molekulargewichten (15, 17, 18).

1.1.3 Krankheitsverlauf und Mortalität

Die CKD ist in den meisten Fällen eine fortschreitende, den Allgemeinzustand des Patienten oft erst in späteren Stadien belastende Krankheit.

Durch die vielfältigen Aufgaben der Nieren und ihres irreversiblen Funktionsverlustes im Rahmen der CKD, können die Symptome und klinischen Befunde ein breites Spektrum einnehmen. Vom Auftreten einer vermehrten Wasserretention, einer Hyperkaliämie und einer

metabolischen Azidose durch eine gestörte Regulation des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts bis hin zur Dysregulation des Knochenstoffwechsels, hämatologischen und kardiovaskulären Komplikationen und dem Fortschreiten der Urämie mit beispielsweise dem Vorkommen der urämischen Enzephalopathie, bedingt durch neurologische Schäden bei Akkumulation von Urämietoxinen, kann das klinische Bild der fortgeschrittenen CKD sehr variabel sein (3).

Die CKD gilt neben den sogenannten "klassischen" kardiovaskulären Risikofaktoren als eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor, der mit dem Schweregrad der CKD in einer positiven Korrelation steht (3, 19). Außerdem kann die CKD zu einem akuten oder terminalen Nierenversagen sowie funktionellen als auch kognitiven Einschränkungen führen und geht zudem mit erhöhter kardiovaskulärer und allgemeiner Mortalität einher (3, 19, 20).

Ist die Aggravation der CKD unaufhaltsam und der klinische Zustand des Patienten gefährdet, wird im Stadium der ESRD oft die Indikation der renalen Ersatztherapie gestellt: Während die Nierentransplantation bei vielen ESRD-Patienten die Therapie der Wahl darstellt (2-4), wird aufgrund eines Mangels an Spenderorganen meist auf die regelmäßige, andauernde Dialysetherapie zurückgegriffen, mit dem vorwiegenden Ziel, diese als Überbrückung einer eventuellen zukünftigen Nierentransplantation zu nutzen. Je nach Restfunktion der Niere und Verträglichkeit der Dialyse wird dabei zu Beginn meist eine Dialysefrequenz von wöchentlich drei Dialysesitzungen und jeweils vierstündiger Dialysedauer notwendig (2, 3, 5).

Trotz vieler Vorteile der Dialysebehandlung im Hinblick auf die Verbesserung der Lebensqualität und der Prognose bei ESRD, dürfen die Risiken und Komplikationen einer andauernden Dialysetherapie nicht außer Acht gelassen werden. Zu diesen zählen u.a. Shuntprobleme wie Stenosen, Blutungen und Infektionen, schwere Hypotoniezustände und Muskelkrämpfe durch eine zu hohe Ultrafiltrationsrate (UFR) sowie kardiovaskuläre Komplikationen durch die veränderte Hämodynamik (3).

Laut ERA-EDTA hatten Patienten mit begonnener Dialyse in der Zeitspanne von 2006 bis 2010 eine 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 42 %. Dialysepatienten im Alter zwischen 55 und 64 Jahren hatten eine um durchschnittlich 20 Jahre verminderte Lebenserwartung gegenüber der gleichaltrigen, allgemeinen Bevölkerungsgruppe (4). Mit zunehmendem Alter des Patienten zu Dialysebeginn ist die Prognose sinkend (3). Häufige Ursachen für die erhöhte Mortalität bei Dialysepatienten stellen v.a. kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt und Schlaganfall,

Infektionen, maligne Erkrankungen sowie ein Absetzen der Dialysetherapie im Rahmen palliativer Konzepte dar (21-26).

1.2 Die Besonderheit der Körperzusammensetzung bei Dialysepatienten

1.2.1 Allgemeines zur Körperzusammensetzung beim Gesunden

Zur Beurteilung des Ernährungszustands empfiehlt die WHO die Berechnung des Body-Mass-Index (BMI) mit folgender Formel (27):

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht}}{(\text{Körpergröße})^2}$$

- Körpergewicht in kg
- Körpergröße in m

Ein normaler BMI liegt dabei zwischen 18,5 und 24,9 kg/m², bei Werten unter oder über diesem Referenzbereich liegt ein Unter- bzw. Übergewicht vor (27).

Im Vergleich zum BMI kann durch die Bestimmung der Körperzusammensetzung meist eine genauere und differenziertere Charakterisierung des Ernährungszustands erreicht werden, da diese die Körperanteile des Muskel- und Fettgewebes und den Wasserhaushalt berücksichtigt.

Die Körperzusammensetzung lässt sich grob in die Körperfettmasse (Fat mass, FM) und die fettfreie Masse (Fatfree mass, FFM) gliedern, die wiederum aus Skelettmuskulatur, dem Knochenskelett und den inneren Organen besteht und auf zellulärer Ebene die Körperzellmasse (Bodycell mass, BcM) und die extrazelluläre Masse (Extracellular mass, EcM) ausmacht (28, 29). Die BcM schließt alle metabolisch aktiven und somit Sauerstoff verbrauchenden Zellen mit ein und kann Hinweise bezüglich des Energieverbrauchs des Organismus beisteuern. Die EcM beinhaltet das extrazelluläre Wasser und feste extrazellulär gelegene Bestandteile wie bindegewebsartige Strukturen, Haut, Sehnen und Knochen (29).

Die FFM macht bei Männern ca. 90 % und bei Frauen ca. 80 % des Körpergewichts aus, davon nimmt die Skelettmuskulatur bei Männern ca. 44 % und bei Frauen ca. 33 % ein (28).

Intra- und extrazellulärer Hauptbestandteil des Körpers ist dabei das Wasser, dessen Anteil je nach Alter und Ernährung variieren kann: Während der Wasseranteil bei Neugeborenen 75 % der Körperzusammensetzung ausmacht, ist dieser physiologisch bei älteren Menschen auf 55 % reduziert (28).

Das Körperwasser verteilt sich zu ca. 66 % auf den Intrazellularraum (IZR) und zu ca. 33 % auf den Extrazellularraum (EZR). Letzterer schließt den intravasalen Raum bzw. das Plasmavolumen, den interstitiellen Raum zwischen Organen, Geweben und Zellen, der größtenteils durch Bindegewebe gefüllt ist, und den transzellulären Raum, der beispielsweise den Liquor und Flüssigkeiten in serösen Höhlen beinhaltet, ein (28).

Da Frauen physiologisch einen höheren relativen Fettanteil als Männer haben und Fettgewebe kaum Wasser enthält, haben Frauen einen geringeren Wasseranteil (28, 29). Ähnlich haben muskulöse Menschen mit 70-80 % Muskelmasse einen höheren Wasseranteil als fettleibige Menschen (45-50 % Muskelmasse), da Muskelmasse intrazellulär einen großen Wasseranteil beinhaltet (29). Gleichermaßen findet im höheren Alter eine Reduktion des intrazellulären Wasservolumens durch die physiologisch verringerte Muskelmasse statt (30).

Die Flüssigkeitsräume können laborchemisch mithilfe des Verdünnungsprinzips und nachfolgender Formel ermittelt werden (28-30):

$$V = \frac{\text{Stoffmenge (Indikator)}}{C}$$

- V = Verteilungsvolumen des Flüssigkeitsraums in l
- Stoffmenge (Indikator) in mg
- C = Konzentration der Stoffmenge im Blut in mg/l

Als Verteilungssubstanzen wird eine genau bekannte Menge an Indikatoren verwendet, die sich nur in bestimmten Flüssigkeitsräumen verteilen können. Antipyrin dringt zum Beispiel in alle Flüssigkeitsräume des Körpers ein und erlaubt somit die Bestimmung des Gesamtkörperwassers. Inulin verteilt sich nur im extrazellulären Raum und Evans Blue verteilt sich nahezu ausschließlich im Plasmaraum, sodass die Feststellung des Extrazellulärvolumens bzw. des Plasmavolumens erfolgen kann. Das Intrazellulärvolumen lässt sich daraufhin indirekt durch folgende Formel berechnen (30):

Gesamtkörperwasser - Extrazellulärvolumen = Intrazellulärvolumen

Zudem kann das interstitielle Volumen unter Ausschluss der geringen Menge an transzellulärer Flüssigkeit durch eine Berechnung indirekt ermittelt werden (30):

Extrazellulärvolumen - Plasmavolumen = Interstitielles Volumen

Methoden zur Bestimmung der FFM und der FM sind beispielsweise die Densitometrie durch Messung der Körperdichte und unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Dichteverhältnisse von FFM und FM und, als bildgebendes Verfahren, die sogenannte "Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometry" (DEXA) mithilfe der Beachtung der unterschiedlichen Absorption und Streuung von verschiedenen Körpergeweben. Ein weniger aufwendiges, kostengünstiges und nicht-invasives Verfahren stellt die Bioimpedanzanalyse (BIA) bzw. -spektroskopie (BIS) dar, die neben der Bestimmung der Menge an Muskel- und Fettmasse zusätzlich eine Beurteilung des Wasserhaushaltes zulässt und auf deren Funktionsweise und Gebrauch im späteren Verlauf dieser Forschungsarbeit eingegangen wird (29).

Das Wissen über die Körperzusammensetzung hat v.a. bei Älteren und chronisch Erkrankten eine wichtige klinische Bedeutung, da sich bei diesen Patientengruppen oft ein Verlust von Muskel- und Körperzellmasse entwickelt, der hingegen durch eine Zunahme der Fettmasse oder durch Flüssigkeitseinlagerung und demzufolge durch Gleichbleiben oder gar Zunahme des Körpergewichts maskiert werden kann. Die Analyse der Körperzusammensetzung bei chronisch Erkrankten ermöglicht die Beurteilung der Energiespeicher in Form von Fettreserven, der Körperfunktion anhand der erhaltenen Muskelmasse und der Stoffwechselaktivität sowie die Evaluation von krankheitsbedingten Merkmalen des Ernährungszustands wie zum Beispiel kachektischen und osteoporotischen Zuständen (29).

1.2.2 Der Hydrationsstatus beim Dialysepatienten

Trotz der enormen Fortschritte der Dialysetherapie in den vergangenen Jahrzehnten, haben aufgrund des irreversiblen Nierenfunktionsausfalls, abnorme Dysbalancen im Wasserhaushalt bei Dialysepatienten eine hohe Prävalenz (31-34). Da die Dialysetherapie kein kontinuierliches, sondern ein intermittierendes Nierenersatzverfahren darstellt, kann diese dem stetigen Arbeitspensum einer gesunden Niere nur bis zu einem gewissen Grad entgegenkommen. Dies führt zu einer hohen Prävalenz von Dysbalancen im Wasserhaushalt in dieser Patientengruppe, die wiederum mit einem schlechteren Outcome bezüglich Morbidität und Mortalität assoziiert wird. (25-28).

Neben der hohen Prävalenz der arteriellen Hypertonie, gehört der Zustand der Überwässerung zu einem der größten Risikofaktoren in dieser Patientengruppe. Eines der essentiellen Ziele der Dialysetherapie beruht daher auf der Elimination von überschüssigem Wasser, welches sich

v.a. im EZR ansammelt, wodurch schon in einigen Studien eine Reduktion eines durch gesteigerte Wassermengen verursachten, erhöhten Blutdrucks erreicht werden konnte, zum Teil auch ohne den Einsatz von antihypertensiven Medikamenten (35, 36). Im Gegenzug konnten in anderen Studien ein unabhängig signifikanter Zusammenhang zwischen dem Überwässerungsstatus und erhöhter Mortalität bei Dialysepatienten trotz systolischen Blutdruckwerten unter 130 mmHg aufgedeckt werden, sodass die erhöhte Mortalität durch gesteigerte Wassermengen im Rahmen anderer, hierdurch pathologisch veränderter Mechanismen mitbegründet zu sein scheint (34, 37).

Um einen Überwässerungszustand bei Dialysepatienten bewältigen zu können, ist das Wissen über das sogenannte "Trockengewicht" essentiell, um den Ultrafiltrationsbereich jeder Dialysesitzung berechnen und somit eine effiziente Reduktion von überschüssigem Wasser erreichen zu können. Über die genaue Definition für das Trockengewicht existiert aktuell keine Übereinstimmung. Frühe Definitionen charakterisieren das Erreichen des Trockengewichts mit dem Auftreten von intra- oder postdialytischen Hypotonie-Ereignissen ohne die Erkenntnis einer anderen offensichtlichen Ursache (38, 39). Später verfasste Definitionen beschreiben das Trockengewicht als postdialytisches Gewicht, bei dem der Dialysepatient bis zur nächsten Dialysesitzung normotensiv bleiben kann trotz einer eventuell erneut eintretenden Wasserretention und vorzugsweise ohne blutdrucksenkende Medikation (40). Eine umfassendere Beschreibung des Trockengewichts stellt dieses als postdialytisch niedrigstes und noch tolerierbares Gewicht dar, welches durch eine allmähliche Reduktion des Trockengewichts erreicht wird und bei dem nur minimale Anzeichen für das Vorliegen einer Hypo- oder Hypervolämie bestehen (41). Diese Erläuterung birgt den Vorteil, dass sie die klinische Symptomatik des Patienten berücksichtigt.

Um das für jeden Patienten individuell festgelegte Trockengewicht zu erreichen, spielen neben der Festlegung der Dialysedauer pro Sitzung, der Einstellung einer optimalen UF und der Dialysefrequenz auch diätetische Maßnahmen eine wichtige Rolle. Ähnlich der gesunden Allgemeinbevölkerung, wird Dialysepatienten eine kochsalzreduzierte Ernährung mit 5 – 6 g Kochsalz pro Tag empfohlen. Diese kann einer, durch Wasserretention bedingten, Erhöhung des Blutdrucks und einer Aggravation der Proteinurie anhand einer Eindämmung der glomerulären Hyperfiltration entgegenwirken (2, 42-45). Außerdem entsteht hierdurch eine Verringerung des Durstgefühls, da Dialysepatienten zudem empfohlen wird, ihre Trinkmenge unter Umständen einzuschränken. Aktuelle Richtlinien geben für die Berechnung der täglichen Trinkmenge bei Dialysepatienten folgende Formel als Hilfestellung (45):

Tägliche Trinkmenge (ml) = renales tägliches Ausscheidungsvolumen (ml) + (500 bis 800 ml)

Diese Restriktion dient einerseits zur Verhinderung von starken interdialytischen Gewichtszunahmen durch Überwässerung und damit verbundener erhöhter Mortalität sowie andererseits zur Reduktion der UF-Einstellung bei der Dialyse, womit einem intradialytischen Blutdruckabfall durch eine zu hohe UF und einem zu großen Anteil an eliminiertes Wassermenge vorgebeugt und die Dialyse für den Patienten verträglicher gemacht werden kann (45-47).

In einer großen internationalen Kohortenstudie von Dekker et al. mit über 8.000 HD-Patienten konnte eine signifikant erhöhte Mortalität bei Patienten mit einer Überwässerung als auch mit einer prädialytisch vorliegenden Unterwässerung beobachtet werden, allerdings wurde ein signifikant reduziertes Mortalitätsrisiko bei postdialytisch unterwässerten Patienten festgestellt, wobei diese zumeist prädialytisch normohydriert waren (31). Die Problematik und der schmale Grat bezüglich der Herstellung eines für jeden Dialysepatienten optimalen Hydrierungsstatus mithilfe der Dialysetherapie werden von Dekker et al. veranschaulicht. Für dieses Ziel nimmt die regelmäßige Erfassung des Hydrierungsstatus eine zentrale Stellung ein, dessen absoluter Wert durch eine tägliche Gewichtsdocumentation, Blutdruckmessungen und anhand klinischer Symptome wie der Evaluation von Lungen- und peripheren Ödemen und durch Beobachtung der klinischen UF-Verträglichkeit zur Erreichung des festgelegten Zielgewichts geschätzt werden kann (48-50). Zudem spielen objektive Messmethoden zur Erfassung des Hydrierungsstatus eine immer größere Rolle. Beispielsweise werden die BIA und die BIS zur direkten Beurteilung des Körperwasseranteils und zur Hilfestellung der Ermittlung des Trockengewichts und der Einstellung der UF (s. Kapitel 2.2) in einigen Dialysezentren angewendet (51-53). Außerdem können die Biomarker BNP (Brain Natriuretic Peptide), pro-BNP und ANP (Atrial Natriuretic Peptide) (54), die sonographische Bestimmung des Durchmessers der Vena cava inferior (55) und die sonographische Lungenuntersuchung zur Detektion von extrazellulärer Lungenflüssigkeit (56) sowie das Monitoring des Blutvolumens durch verschiedene, heutzutage non-invasive Messgeräte (57) als objektive Techniken zur Bewertung des Hydrierungsstatus dienen.

1.2.3 Die Menge an Muskel- und Fettmasse bei Dialysepatienten und das "Adipositas-Paradoxon"

Während ein erhöhter BMI-Wert v.a. bei jüngeren Patienten mit einem erhöhten Körperfettanteil in Beziehung steht und bei diesen als Risikofaktor für Diabetes mellitus Typ 2, arterielle Hypertonie, Atherosklerose und anderen Krankheiten gilt, wurde bei chronisch kranken Patienten ein erhöhter BMI als protektiver Faktor beobachtet, da übergewichtige chronisch kranke Patienten meist eine längere Überlebensdauer aufwiesen als unter- oder normalgewichtige chronisch Erkrankte - ein Phänomen, welches als Adipositas-Paradoxon bezeichnet wird (29) und welches auch unter ESRD-Patienten beobachtet werden konnte (58-61).

Eine Studie von Port et al. mit über 45.000 HD-Patienten stellte nach Anpassung von demografischen Bedingungen und Komorbiditäten ein um 42 % erhöhtes Mortalitätsrisiko bei HD-Patienten der niedrigeren BMI-Gruppe im Vergleich zur Gruppe mit dem höchsten BMI fest (62).

Unklar ist jedoch, welche genaue Körperzusammensetzung bei übergewichtigen Patienten die erhöhte Überlebensrate zu verantworten hat, gibt der BMI-Wert allein keine Hinweise über die exakte Differenzierung zwischen Muskel- und Fettgewebe und dem Wasserhaushalt des Organismus wieder.

Bei CKD-Patienten der Stadien 3 - 5 ohne Dialysetherapie wurde die Kombination zwischen erhöhtem Muskel- und Fettanteil mit einem signifikant besseren Outcome bezüglich Mortalität und kardiovaskulären Ereignissen in Verbindung gebracht, wobei in Cox-Hazard-Modellen, welche die eigenständigen Effekte der einzelnen Körperkompartimente beschrieben, nur Patienten mit einem höheren Muskelanteil als der Median über ein besseres Outcome verfügten. Im Gegenzug wurde kein besseres Ergebnis innerhalb der Gruppen bezüglich ihres BMI-Wertes oder ihres Fettanteils allein beobachtet (63).

In der Studie "Monitoring-Dialysis-Outcome" (MONDO-Studie) von Marcelli et al. wurde bei über 37.000 HD-Patienten der Muskel- und Fettanteil untersucht und bezogen auf eine alters- und geschlechterangepasste gesunde Referenzgruppe in "niedrig", "normal" (innerhalb des Referenzbereichs) und "hoch" eingeteilt. Die signifikant geringste Mortalität hatten hier HD-Patienten mit Muskel- und Fettanteilwerten innerhalb des Referenzbereiches, wohingegen die signifikant höchste Mortalitätsrate bei HD-Patienten mit Muskel- und Fettanteilen unterhalb des Referenzbereiches zu sehen war. Patienten mit erhöhtem Fettanteil und erniedrigtem Muskelanteil hatten im Vergleich zu Patienten mit kombiniert erniedrigten Muskel- und

Fettanteilen eine signifikant niedrigere Hazard-Ratio bezüglich der Mortalität, sodass auf einen gewissen protektiven Faktor des erhöhten Fettanteils geschlossen werden konnte (64).

Für das Vorliegen des Adipositas-Paradoxons bei HD-Patienten existieren einige Hypothesen:

Der Zustand des Protein-Energy-Wastings (PEW) beschreibt die Abnahme an Proteinvorräten und Energiespeicherreserven eines Organismus und führt zu einer Reduktion der Körperprotein- bzw. Muskelmasse sowie der Fettmasse, welche mit einer erhöhten Mortalität in Assoziation steht (65). Der Organismus von Dialysepatienten kann durch nicht-spezifische inflammatorische, azidotische oder hypervoläme Zustände, Nährstoffverluste in bzw. über das Dialysat und durch weitere Ursachen in eine erhöhte Muskelproteolyse und einen Hyperkatabolismus verfallen, die bis hin zu einer schweren Form des PEW, der Kachexie, resultieren können (65-67).

Darüber hinaus konnte eine Tumornekrosefaktor- α -Rezeptor-Produktion (TNF- α) durch das Fettgewebe beobachtet werden. Diese Rezeptoren können die oft erhöhte Serum-TNF- α -Menge bei ESRD-Patienten abfangen und somit deren u.a. herzscheidende Wirkung durch Apoptose-Einleitung und Förderung einer negativen Inotropie mindern (68-70).

Des Weiteren konnte in einer Studie von Jandacek et al. eine inverse Korrelation zwischen der Menge an Fettgewebe und der Serumkonzentration von einigen urämischen Toxinen wie dem lipophilen Hexachlorbenzol festgestellt werden (71).

Außerdem könnte ein erhöhter Blutdruck, welcher öfter bei übergewichtigen Dialysepatienten vorkommt, durch die Vorbeugung von intradialytischen Hypotonie-Ereignissen einen kurzfristigen protektiven Effekt ausüben und dieser Patientengruppe zu einem besseren Outcome bezüglich der Mortalität verhelfen (72-74).

1.3 Inflammation beim Dialysepatienten

1.3.1 Allgemeines zur Inflammation

Unter normalen Bedingungen ist eine Inflammation eine schützende und physiologische Reaktion auf verschiedene schädliche Reize. Bei mehreren chronisch schwächenden Erkrankungen kann die Entzündungsreaktion jedoch in einen maladaptiven, unkontrollierten und anhaltenden Zustand ausarten.

Die Inflammationsreaktion dient als Abwehrmechanismus des Organismus: Das Immunsystem erkennt geschädigte Zellen, Schädigungsreize wie zum Beispiel mechanische Stimuli in Form von Druck oder Fremdkörpern, chemische Irritationen wie Säuren, Laugen und Toxine sowie Krankheitserreger wie Bakterien, Viren, Pilze und Parasiten und initiiert die biologische Entzündungsreaktion mit dem Ziel der Schädlingsbekämpfung und der Heilung von Infektionen, Wunden und anderen Gewebeschäden.

Die akute Inflammation zeichnet sich durch einen schnellen Beginn, eine schnelle Progression und ein schnelles Abklingen der Symptome aus (75). Die Einwirkung von Noxen führt zu einer Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Histamin, Prostaglandinen, Leukotrienen und anderen Substanzen, welche den Entzündungsprozess durch die Initiierung von vaskulären und zellulären Reaktionen in Gang setzen (75). Zu den klassischen Kardinalsymptomen der akuten Inflammation nach Galen, Celsus und Virchow (76) zählen eine Rötung (Rubor), Schwellung (Tumor), Überwärmung (Calor), Schmerz (Dolor) und eine funktionelle Einschränkung der betroffenen Körperstruktur (Functio laesa). Neben diesen lokalen Entzündungszeichen können in Abhängigkeit der Schwere der Entzündung Symptome der Allgemeinreaktion des Körpers wie Fieber und ein Abgeschlagenheitsgefühl auftreten.

Aufgrund eines ineffizienten Entzündungsprozesses, autoimmuner Reaktionen gegen gesundes körpereigenes Gewebe, eines irregulären Zusammenspiels zwischen pro- und antiinflammatorischen Mediatoren oder eines persistierenden Schädigungsreizes kann die Entzündungsreaktion einen chronischen Verlauf über Wochen bis Jahre annehmen und selbst zu pathologischen Veränderungen des Organismus in Form von Gewebedestruktionen, Gewebeumbau und Vernarbungen führen (75). Unter dem Begriff der chronischen Inflammation werden primär chronische Inflammationen, die von Beginn an chronisch verlaufen und mit einer schleichend progredienten Symptomatik einhergehen von sekundär

chronischen Inflammationen, die sich aus einer zunächst akuten Inflammation bei Persistenz des Entzündungsreizes entwickeln, unterscheiden (75).

Histologisch und zytologisch lassen sich die chronischen Inflammationen in beispielsweise chronisch lymphozytäre Entzündungen bei u.a. Autoimmunerkrankungen, chronisch granulomatöse Entzündungen bei zum Beispiel Tuberkulose-Infektionen und chronisch granulierende Entzündungen bei schweren Gewebeschäden einteilen (75).

Das klinische Bild der chronischen Inflammation ist oftmals unspezifisch und vielfältig: Zu den Symptomen zählen u.a. systemische Allgemeinreaktionen wie chronische Abgeschlagenheit, persistierende Müdigkeit, Schlaflosigkeit und Gewichtsverlust, Schmerzen, ein häufiges Auftreten von Infektionen, psychische Symptome wie Depressionen, Angstzustände und Stimmungsschwankungen und gastrointestinale Symptome wie Obstipation, Diarrhö, Völlegefühl und Reflux (77).

1.3.2 Ursachen und Auswirkungen der Inflammation beim Dialysepatienten

Die chronische Inflammation gilt als nicht-traditioneller Risikofaktor für kardiovaskuläre Krankheiten und Malnutrition und ist seit ca. 20 Jahren als wichtiger begünstigender Kofaktor bei CKD- und ESRD-Patienten bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse, PEW und Mortalität in Erscheinung getreten (78-82).

In der "Chronic renal insufficiency"-Studie (CRIC-Studie) konnte eine inverse Korrelation zwischen der GFR und Inflammationswerten wie Interleukin (IL) 6 und TNF- α bei CKD-Patienten aufgezeigt und somit eine Assoziation zwischen dem Progress der CKD und der Inflammation gestellt werden (83). Diesbezüglich beobachteten Gupta et al. eine positive Korrelation zwischen Inflammationswerten und dem Grad der Albuminurie bei CKD-Patienten (84).

Nach Honda und Tripepi et al. gelang bei ESRD-Patienten eine präzisere Prädiktion der allgemeinen und kardiovaskulären Mortalität durch die Bestimmung des IL6-Spiegels im Blut im Vergleich zu den Parametern C-reaktives-Protein (CRP), TNF- α , IL18 und anderen Zytokinen, wohingegen Cohen et al. eine bestimmte Zusammensetzung von einigen spezifischen erhöhten proinflammatorischen Zytokinen in Kombination mit einigen

spezifischen erniedrigten antiinflammatorischen Zytokinen mit der niedrigsten Überlebensrate bei HD-Patienten assoziierte (85-87).

Die Folgen der Inflammation bei CKD- und ESRD-Patienten sind breitgefächert und münden letztendlich in ein erhöhtes Risikopotential für Morbidität und Mortalität.

Die Beobachtung der Entstehung von Malnutrition und PEW durch Inflammation führte zu einer neuen Begriffsentwicklung des "Malnutrition-inflammation-cachexia-Syndroms" (MICS) von Kalantar-Zadeh et al. (88). Das PEW bzw. MICS als Konsequenz der Inflammation bei CKD- und ESRD-Patienten wurde in einigen Studien untersucht. Während einerseits ein signifikant erhöhtes IL6 bei CKD- und ESRD-Patienten mit Symptomen einer manifesten Depression und einer daraus abgeleiteten psychisch bedingten verringerten Nahrungsaufnahme beobachtet werden konnte (89), konnten andererseits Meuwese et al. in ihrer Studie eine eingeschränkte Wirkung von anabolen Hormonen, wie IGF-1 (Insulin-like-growth-factor-1) und Testosteron, bei gleichzeitig erhöhten proinflammatorischen Zytokinspiegeln feststellen (90). Nicht außer Acht gelassen werden darf die Tatsache, dass Patienten mit chronischer Inflammation durch die Hochregulierung des energieintensiven Immunsystems einem automatisch erhöhten Energieverbrauch unterliegen und der Zusammenhang zwischen PEW/MICS und Inflammation hierdurch mitbegründet werden könnte.

Darüber hinaus konnte bei CKD- und ESRD-Patienten ein Zusammenhang zwischen Inflammation und Knochenmineralisationsstörungen bemerkt werden. Hierbei wurde unter ESRD-Patienten TNF- α -bedingt eine Aktivitätssteigerung des RANK-Liganden (Receptor-activator-of-NF- κ B-Ligand), der als wichtiger Initiator der Osteoklastenfunktion und Knochenresorption gilt (91), als auch ein erhöhter, die Produktion von Vitamin-D-hemmendem FGF23-Spiegel (Fibroblast-Growth-Factor 23) bei CKD-Patienten mit gleichzeitig erhöhtem IL6, CRP und TNF- α entdeckt (92). Zudem wurde eine Beziehung zwischen erniedrigten Vitamin-D-Spiegeln und erhöhten CRP-Werten bei HD-Patienten im Kindesalter beobachtet (93).

Während die CKD aufgrund der verminderten renalen Erythropoetin (EPO)-Produktion oft zu einer Anämie führt, konnte diese Folge nun auch im Rahmen der chronischen Inflammation durch eine EPO-Resistenz und einer verminderten stimulierenden Wirkung von EPO in der Erythropoese aufgezeigt werden (94, 95). Daneben kommt es bei Inflammationszuständen oft zu einer vermehrten Produktion des Akute-Phase-Proteins Hepsidin, welches den Eisenstoffwechsel und demzufolge die Blutbildung negativ beeinträchtigen kann (96).

Des Weiteren führt die Inflammation bei HD-Patienten zu einem höheren kardiovaskulären Risiko. Die Höhe des CRP im Serum konnte in einer Studie als besserer kardiovaskulärer Mortalitätsprädiktor als die Höhe des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins (LDL) fungieren, sodass der Vorschlag gemacht wurde, den CRP-Wert in den Framingham-Risikoscore für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität aufzunehmen (79, 97).

Die Entstehungsursache der Inflammation bei CKD- und ESRD-Patienten ist multifaktoriell bedingt und unzureichend verstanden.

Zum einen hat die geringere renale Clearance bei CKD und ESRD neben der erhöhten Produktion von Zytokinen zudem eine Ausscheidungsstörung dieser zufolge, sodass die erhöhte Menge an frei zirkulierenden Zytokinen im Blut eher bestehen bleiben kann (98). Zum anderen unterstützen das urämische Milieu durch oxidativen und Carbonyl-bedingten Stress als auch azidotische Zustände proinflammatorische Effekte bei CKD- und ESRD-Patienten (99-101).

Eine weitere Hypothese vertritt die Entstehung der chronischen Inflammation durch eine vermehrte Transition mikrobieller Bestandteile über eine ödematöse Darmwand bei zunehmender Überwässerung. Eine zunehmende Überwässerung ist aufgrund der intermittierenden Dialysetherapie beim Dialysepatienten auch an den Tagen zwischen den Dialysesitzungen anzunehmen. Die ödematöse Darmwand kann durch die Wassereinlagerungen ihre Integrität und demzufolge ihre wichtige Funktion als Schutzbarriere verlieren und durch ihre zunehmende Permeabilität im Verlauf die Translokation von Darmbakterien bzw. Bakterienbestandteilen in den Kreislauf begünstigen, die wiederum systemische Entzündungsreaktionen auslösen könnten (31, 102-104).

Bei Dialysepatienten stellt die regelmäßige Dialysetherapie selbst ein Risikofaktor für die Entstehung der Inflammation in dieser Patientenpopulation dar. Von der Anlage eines Kunststoffkatheters zur Herstellung eines leicht zugänglichen Gefäßzuganges und dem diesbezüglichen Risiko hinsichtlich Fremdkörper-assoziiierter Infektionen bis hin zum Auftreten von systemischen Infektionen im Rahmen einer Barrierestörung der Haut anhand wöchentlich mehrmaligem Punktieren jenes Gefäßzuganges sowie lokalen Infektionen der Zugangsstelle, Katheter-bedingten Blutgefäßinfektionen, chronischen Mundraum- und parodontalen Entzündungen aufgrund der Trinkmengenbeschränkung und extrakorporalen Faktoren wie der Gefahr der mikrobiellen Verunreinigung der Dialyseflüssigkeit oder einer Unverträglichkeit bezüglich technisch-maschineller Bestandteile der Dialysemaschine kann die

Verursachung der Inflammation bei Dialysepatienten durch viele Einflüsse begünstigt werden (105-110).

1.3.3 Marker der chronischen Inflammation beim Dialysepatienten

C-Reaktives Protein (CRP)

Das CRP ist ein Akute-Phase-Protein, das von Hepatozyten synthetisiert wird und physiologisch am akuten Intervall der Inflammationsreaktion beteiligt ist (28-30, 111). Die voranreitende Funktion des CRP beruht auf die Agglutination und Präzipitation durch Bindung an verschiedene Bakterien, Pilze, Parasiten, nekrotische Zellen und körpereigene toxische Substanzen aus geschädigtem Gewebe und die dadurch entstehende Aktivierung des Komplementsystems und der Makrophagen, welche als Ziel die Elimination der Schädigungsreize verfolgen (28-30, 111). Als Akute-Phase-Protein zeichnet sich das CRP durch einen schnellen und hohen Anstieg nach Beginn der akuten Entzündungsreaktion aus, jedoch kann eine langfristige CRP-Erhöhung auch auf das Vorliegen einer chronischen Inflammation hindeuten (112-116). Dies konnte ebenfalls bei urämischen Patienten beobachtet werden (113, 117, 118). Eine chronische Erhöhung des CRP konnte in unterschiedlichen Studien bei Gesunden als auch HD-Patienten mit einer gesteigerten Morbidität und Mortalität in Verbindung gebracht werden, wobei die Prädiktion eines kardiovaskulären Ereignisses und einer kardiovaskulären Mortalität durch langfristig erhöhte CRP-Werte im Vordergrund zu stehen scheint (97, 112, 117-121). Hierzu konnten beispielsweise in ex-vivo untersuchten atheromatösen Plaques hohe CRP-Konzentrationen festgestellt werden. Diese Beobachtung unterstützt die Annahme der Plaquebildung durch eine u.a. CRP-bedingte chronische Entzündungsreaktion (122, 123).

Leukozyten

Die Leukozyten schließen die im Knochenmark synthetisierten Zellen wie Granulozyten, Monozyten bzw. Makrophagen sowie T- und B-Lymphozyten ein, und spielen eine essentielle Rolle bei der Elimination von Erregern und geschädigten Zellen (111). Ein Zustand der Leukozytose kann zum Beispiel bei chronisch entzündlichen Prozessen, Bakterien- und Pilzinfektionen und bei einer Mehrproduktion von Leukozyten durch Dysregulationen des

Knochenmarks beobachtet werden, wohingegen beispielsweise Virusinfekte und Knochenmarkschädigungen durch Medikamente und radioaktive Strahlung eine Leukopenie hervorrufen können (124).

Das urämische Milieu an sich führt bei ESRD-Patienten häufig zu einer anhaltenden Leukozytenaktivierung, jedoch kann diese andererseits auch durch möglich auftretende Dialysemembran-Bioinkompatibilitäten und Endotoxinlecks anhand stattfindender Rückfiltrationen während der HD-Sitzungen aufrechterhalten werden (125, 126). Diese Leukozytenaktivierung hat eine vermehrte Granulozyten-Adhäsion an die Dialysemembran zur Folge, wodurch ein leukopenes Verhältnis geschaffen werden kann (125).

Durch den erhöhten Verbrauch an Immunzellen und das Ungleichgewicht zwischen der Immunzellvermehrung und der -apoptose kann eine chronische Leukopenie u.a. auch bei chronischen Inflammationsreaktionen registriert werden (28-30, 111). Allerdings konnten bei ESRD-Patienten zusätzlich dysfunktionale Situationen hinsichtlich der Leukozytenaufgaben und -regulationen evaluiert werden, die den Folgen eines leukopenen Zustands ähneln können. Beispielsweise konnte in dieser Patientenkohorte eine verminderte Granulozyten- und Monozyten-/Makrophagenfunktion (127-129), eine fehlerhafte Antigenpräsentation durch antigenpräsentierende Immunzellen wie z.B. TH2-Zellen (128, 130, 131), eine Abnahme der B-Lymphozytenzahl und eine geringere Antikörperproduktionskapazität dieser (128, 132-134) sowie ein erhöhter T-Zell-Turnover und eine zunehmende T-Zell-Apoptose mit einer signifikanten Reduktion der T-Lymphozytenzahl festgestellt werden (135-137).

Interleukin 2 (IL2) und Interleukin 4 (IL4)

Die Gruppe der Interleukine stellt eine Gruppe von Zytokinen dar, die als Regulatorproteine die Kommunikation zwischen den Zellen des Immunsystems wie Lymphozyten, Granulozyten und Makrophagen unterstützen (124).

IL2 und IL4 werden im folgenden Abschnitt zusammengefasst, da diese als gemeinsame Merkmale die Synthese durch T-Zellen und die Proliferation dieser Zellpopulation zur Folge haben, sodass IL2 und IL4 oft auch als T-Zellzytokine bezeichnet werden (29, 30).

IL2 und IL4 sind in akuten als auch chronischen Inflammationszuständen vermehrt vorhanden und führen hierbei u.a. zu einer Stimulation der Produktion weiterer Interleukine und von

Interferon- γ sowie zur Vermehrung zytotoxischer Immunzellen (29, 30, 138). Während Alwahaibi et al. im Vergleich zu gesunden Probanden signifikant erhöhte IL2-Werte bei HD-Patienten messen konnten, konnten in anderen Studien bezüglich der HD-Therapie keine IL2-Erhöhungen von ESRD-Patienten bestätigt werden (139-141). Eine erhöhte Expression von IL4 ergab in einem tierexperimentellen Modell die Auslösung bzw. Zunahme einer Proteinurie im Zuge eines nephrotischen Syndroms bei Mäusen (142). In Kontrast konnten Kimmel et al. allerdings ein signifikant besseres Überleben bei HD-Patienten mit höheren IL2- und IL4-Werten im Vergleich zu HD-Patienten mit erniedrigten Serumkonzentrationen bemerken, welches als Widerspiegelung einer effektiveren T-Zellfunktion durch die gesteigerte Stimulation von erhöhten IL2- und IL4-Konzentrationen begründet wurde (143). Die zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse der genannten Studien repräsentieren die Komplexität der Rollen von IL2 und IL4 bei u.a. ESRD-Patienten und den individuell dysregulierten Immunstatus dieser Patientenpopulation.

Interleukin 6 (IL6)

Das proinflammatorische IL6 wird sehr früh in der Entzündungsreaktion und bei Gewebeschädigung von Fibroblasten, Keratinozyten, Endothelzellen, Monozyten und T-Zellen produziert und verhilft durch die Aktivierung von B- und anderen Immunzellen, die hepatische Produktion von Akute-Phase-Proteinen wie CRP und Ferritin einzuleiten und hierdurch die Entzündungs- bzw. die Immunreaktion zu initiieren (116, 124). Während der IL6-Parameter vorzugsweise zur Evaluierung einer akuten Entzündungsreaktion häufig bestimmt wird, konnten erhöhte IL6-Serumspiegel zusätzlich im Rahmen chronischer Inflammationen registriert werden (124, 138, 144-147). In verschiedenen Forschungsarbeiten konnte ein gesteigerter IL6-Wert als signifikanter Mortalitätsprädiktor bei HD-Patienten fungieren und in dieser Patientenkohorte mit einem erhöhten Vorkommen von chronischen systemischen Inflammationen, einem gesteigerten kardiovaskulären Risikoprofil und dem häufigen Auftreten von Malnutrition in Assoziation gebracht werden (143, 148-153). Desweiteren konnten bei ESRD-Patienten einerseits signifikante Zusammenhänge zwischen erhöhtem IL6 und einerseits progredienter Anämie sowie andererseits einem beträchtlichen PEW-Grad und Muskelatrophie beobachtet werden (154-159). Als mögliche Ursachen für erhöhte IL6-Serumkonzentrationen bei HD-Patienten wurden u.a. eine beeinträchtigte IL6-Ausscheidung durch die verminderte Nierenfunktion und eine vermehrte IL6-mRNA-Expression in peripheren mononukleären Blutzellen bei ESRD-Patienten diskutiert (143, 155, 156, 160, 161).

Interleukin 8 (IL8)

IL8 gehört zu den sogenannten Chemokinen, einer Gruppe von Zytokinen, deren Hauptfunktion die Anlockung bzw. Anziehung von verschiedenen Immunzellen an den Ort der Entzündungsentstehung darstellt. Das IL8 dient hierbei als Chemokin für insbesondere neutrophile Granulozyten (111). Ähnlich wie IL6 wird IL8 auch in chronischen Inflammationen vermehrt gebildet und wurde in Blutproben von HD-Patienten in erhöhten Konzentrationen vorgefunden sowie als ein möglicher Prädiktor für die allgemeine und kardiovaskuläre Mortalität in dieser Patientengruppe deklariert (138, 162, 163). Zudem konnte, vergleichbar mit IL4, in einem Tierexperiment mit Mäusen durch die Gabe von IL8 eine signifikante Proteinurie ausgelöst werden, sodass auf einen negativen Einfluss des IL8 auf die glomeruläre Permeabilität geschlossen werden konnte (164). Diese Theorie unterstützend, wurde in verschiedenen Studien bei pädiatrischen Patienten mit nephrotischem Syndrom eine erhöhte IL8-Serum- und -Urinkonzentration vorgefunden sowie eine signifikant positive Korrelation zwischen der ausgeschiedenen Menge an IL8 und Protein im Harn ermittelt (165, 166). Überdies konnten Angeletti et al. in einem zellexperimentellen Versuchsaufbau in bovinen Nebenschilddrüsenzellen anhand einer Stimulation von hier vorhandenen IL8-Typ-B-Rezeptoren mit rekombinantem IL8 eine Erhöhung der mRNA-Spiegel für das Nebenschilddrüsenhormon Parathormon (PTH) bewirken (167). Gesteigerte PTH-Spiegel können langfristig zu einem Knochenkatabolismus führen und u.a. bei Patientengruppen mit erhöhter Prävalenz für Knochenmineralisationsstörungen wie ESRD-Patienten, das Risiko einer zunehmenden Knochenporosität anheben (3, 167, 168).

Interleukin 10 (IL10)

Als weiteres immunregulatorisches Interleukin spielt IL10 u.a. in der Hemmung von naiven (inaktivierten) T-Zellen, der Herunterregulierung der Zytotoxizität von Makrophagen, der Synthesehemmung von weiteren Interleukinen und der Stimulation von NK-Zellen eine große Rolle (29). IL10 wird beispielsweise von aktivierten T-Zellen, Makrophagen, dendritischen Zellen und B-Zellen im akuten Intervall der Entzündung hergestellt (29). Erhöhte IL10-Werte konnten jedoch auch in Zuständen chronischer Inflammation nachgewiesen werden (169).

Während Yilmaz et al. in ihrer Forschungsarbeit höhere IL10-Serumspiegel mit niedrigen GFR-Werten, häufig vorkommenden kardiovaskulären Ereignissen und geringen Überlebensraten unter CKD-Patienten beobachteten, konnten Girndt et al. bei HD-Patienten, die über einen spezifischen IL10-Genotyp verfügten, der aufgrund von genetischen Variationen auf der Basis von Polymorphismen im Promoter des Gens, quantitativ höhere IL10-Mengen hervorbringen kann, ein reduziertes Risiko für kardiovaskuläre Morbidität als HD-Patienten mit einem niedrigproduzierenden IL10-Genotyp evaluieren (170-172). Letztere Studie kann durch unterschiedliche Forschungsgruppen befürwortet werden, die IL10 einerseits antithrombotische und antiatherosklerotische Effekte durch Herunterregulierung von Atherosklerose-fördernden Adhäsionsmolekülen des Endothels zuschreiben sowie andererseits eine Stabilitätsförderung von vorhandenen atheromatösen Plaques infolge einer IL10-bedingten Unterdrückung von lytischen Enzymen wie der Matrixmetalloprotease feststellen konnten (159, 173, 174). Zusätzlich konnten bei HD-Patienten mit erniedrigten IL10-Werten ein geringes Ansprechen auf EPO und eine reduzierte körpereigene EPO-Produktionsmenge aufgedeckt werden (159, 175).

Interleukin 17a (IL17a)

Die IL17-Familie ist eine Untergruppe von Zytokinen mit sechs IL17-Subtypen (IL17a - IL17f), die eine wichtige Rolle bezüglich der Immunabwehr gegen mikrobielle Organismen und der Entstehung von entzündlichen Krankheiten spielen (176).

IL17a ist ein proinflammatorisches Zytokin, welches u.a. die Entwicklung und Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten, die Produktion anderer Zytokine und von Akute-Phase-Proteinen, die Zellintegrität durch Synthesestimulation von Proteinen, die an Strukturen von Zell-zusammenhaltenden Verbindungen ("tight junctions") beteiligt sind sowie die Differenzierung von langlebigen, antigenspezifischen T-Zellen fördert (177, 178). Eine übermäßige Produktion von IL17a kann eine Chronifizierung der Inflammation und die Entwicklung von Autoimmunkrankheiten begünstigen (176, 177). Eine allgemeine positive Assoziation zwischen der Entstehung bzw. Begünstigung von Atherosklerose und arterieller Hypertonie und der Höhe des IL17a-Serumspiegels konnte bei Patientengruppen mit unterschiedlichen Komorbiditäten mehrfach beschreiben werden (179-181). Unter HD-Patienten konnte diesbezüglich ein erhöhtes Risiko einer refraktären Hypertonie sowie das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse mit IL17a-Werten in positiver Relation in Verbindung

gebracht werden (182-184). In tierexperimentellen Studien mit CKD-Mäusen konnte auf der einen Seite durch IL17-Antagonismus die Verkleinerung von atherosklerotischen Gefäßläsionen und eine geringere Infiltration der Plaques mit Entzündungszellen herausgearbeitet sowie auf der anderen Seite mittels IL17-Infusionen erhöhte Blutdruckwerte und eine Niereninfiltration mit entzündlichen Zellen ausgelöst werden, infolgedessen die Vermutung einer Entwicklung bzw. eines Fortschreitens der CKD durch erhöhtes IL17a gestellt wurde (185, 186). Im Widerspruch hierzu konnte in einem weiteren Tierexperiment unter Mäusen mit diabetischer Nephropathie durch Substitution von niedrigdosiertem IL17a eine Verbesserung der diabetischen Nephropathie im Sinne einer Reduktion der Albuminurie, einer Unterdrückung von Fibrosemediatoren des Nierenparenchyms und einer positiven Modulation des oxidativen Stresses der Niere dargelegt werden, sodass die exakte Höhe des IL17a-Serumspiegels hinsichtlich der Entstehung und Progression der CKD eine zentrale Rolle einzunehmen scheint (187). Hingegen konnten bei ESRD-Patienten im Vergleich zu Gesunden oftmals signifikant stark erhöhte IL17a-Werte und eine größere Anzahl an IL17a-produzierenden T-Zellen vorgefunden werden, wodurch unter dieser Patientengruppe die negativen Auswirkungen durch chronisch und enorm erhöhte IL17a-Konzentrationen zu überwiegen scheinen (182, 184, 188).

Interferon- γ

Interferone sind pleiotrope Zytokine mit antiviralen, antiproliferativen und immunmodulatorischen Eigenschaften, die als zentrale Koordinatoren der Immunreaktion fungieren (189). "Pleiotropie" bezeichnet hier das Merkmal von Interferonen, durch eine Wirkung auf verschiedene Zellstrukturen, eine Vielfalt an unterschiedlichen Effekten zu erzielen. Diesbezüglich ist das Interferon- γ u.a. für die Aktivierung von Makrophagen, neutrophilen Granulozyten und NK-Zellen, die Differenzierung zytotoxischer T-Zellen, als Chemotaxin für Monozyten und die Expression von Adhäsionsmolekülen auf Endothelzellen maßgeblich (29). Interferon- γ als stark entzündungsförderndes Zytokin ist in verschiedenen Entzündungskrankheiten u.a. durch die Regulierung weiterer entzündungsaktivierender Zytokine wie TNF- α und IL6, als Hauptmediator der Entzündungsreaktion identifiziert worden und konnte auch in chronischen Inflammationszuständen vermehrt nachgewiesen werden (190).

Unter HD-Patienten konnten gehäuft im Vergleich zu gesunden Kontrollen erhöhte Interferon- γ -Serumspiegel aufgezeigt und in dieser Patientenkohorte oftmals eine Dysbalance zwischen pro- und antiinflammatorischen Mediatoren festgestellt werden (191, 192). Dieses Ungleichgewicht der entzündungsfördernden und -hemmenden Antwort des Organismus scheint bei HD-Patienten eine wichtige Rolle bezüglich der Pathogenese von kardiovaskulären Krankheiten zu spielen (192). Hierbei konnten beispielsweise bei HD-Patienten, die über einen niedrigexpmierenden Interferon- γ -Genotyp verfügten, ein präventiver Effekt hinsichtlich einer langfristigen CRP-Erhöhung beobachtet werden und hieraus auf lange Sicht gesehen auf eine Reduktion bzw. Vorbeugung des kardiovaskulären und des Kachexie-Risikos sowie der kardiovaskulären und allgemeinen Mortalität geschlossen werden (193). Die proapoptische Interferon- γ -Wirkung konnte bei ESRD-Patienten mit einem frühzeitigen Tod von erythroiden Vorläuferzellen im Knochenmark in Assoziation gestellt und darüberhinaus ein antagonisierender Effekt des Interferon- γ auf die antiapoptische Wirkung des EPO aufgedeckt werden (194, 195).

1.4 Zielsetzung und Fragestellung der eigenen Studie

Dialysepatienten unterliegen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung einem um das Vielfache erhöhte Mortalitätsrisiko, das u.a. auf hier gehäuft vorkommende chronische Inflamationsreaktionen zurückzuführen ist. Eine bei diesem Patientenkollektiv hochprävalente chronische Überwässerung mag beispielsweise aufgrund einer mikrobiellen Transition ein ursächlicher Treiber der Inflammation sein. Das bereits angeführte Adipositas-Paradoxon beschreibt einen oftmals beobachteten Überlebensvorteil übergewichtiger Patienten u.a. auch im Dialysekollektiv. Dieses Phänomen lässt eine wesentliche Rolle der Körperzusammensetzung vermuten, gibt das Adipositas-Paradoxon, welches ausschließlich durch den BMI definiert ist, per se keine Hinweise bezüglich einer vermuteten vorteilsbringenden Körperzusammensetzung dieser Patienten wieder. Da der BMI bei Dialysepatienten zudem durch die Hyperhydratation verfälscht ist, nehmen Evaluierungen des Hydrierungszustandes und des tatsächlichen Anteils an Muskel- und Fettgewebe, die zu einer reduzierten Mortalität beitragen können, besonders hohe Stellenwerte ein. In der Literatur wird die ideale Körperkomposition insbesondere hinsichtlich des Hydrierungszustandes dieser Patientengruppe derzeit kontrovers diskutiert. Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, zu klären, ob die verschiedenen Körperkompartimente bezüglich des Überwässerungsgrades und des Anteils an Muskel- und Fettgewebe in Beziehung zu einem zur Erhöhung der Mortalität beitragenden Faktor, der systemischen Inflammation, die anhand von Entzündungsparametern im Blut und der retrospektiven Beurteilung von inflammatorischen Geschehnissen bewertet wird, stehen.

Hierzu sollen anhand einer klinischen Kohortenstudie folgende Fragen beantwortet werden:

- Bestehen signifikante Unterschiede zwischen Dialysepatienten, die anhand ihres ermittelten Überwässerungsgrades in zwei Gruppen eingeteilt werden, hinsichtlich der Inflamationswerte im Blut und der retrospektiv evaluierten Parameter bezüglich Inflammation und Infektion in der medizinischen Vorgeschichte?
- Korrelieren die Inflamationswerte im Blut sowie die retrospektiv erhobenen Parameter hinsichtlich Infektionen innerhalb der gebildeten Hydrierungsgruppen jeweils mit den Variablen des Hydrierungszustands?
- Bestehen signifikante Zusammenhänge zwischen dem Fett- und dem Muskelgewebsanteil auf der einen Seite und den laborchemischen und

retrospektiv erhobenen Inflammationsparametern auf der anderen Seite im Gesamtkollektiv?

Langfristig könnte hieraus gegebenenfalls die derzeit kontrovers diskutierte Frage, inwieweit der Hydrierungszustand und die Körperzusammensetzung zur Modulation der systemischen Inflammation und damit des Gesamtüberlebens genutzt werden könnte, beantwortet werden.

2 Methoden und Materialien

2.1 Studienpopulation

Die Patienten dieser Arbeit wurden im Rahmen der Citrat-Acetat-Studie (Clinicaltrial.gov identifier/ NCT-Nummer: NCT02745340) des Klinikums Rechts der Isar München rekrutiert, die als leitende Studie im randomisierten Cross-over-Design die Fragestellung hinsichtlich des Einflusses von verschiedenen Dialyselösungszusammensetzungen auf v.a. Blutdruck, Parameter der Makrozirkulation und verschiedene andere klinische und laborchemische Faktoren untersuchte.

Es lag für jeden teilnehmenden Patienten eine unterschriebene Einverständniserklärung für die Mitwirkung in der Studie vor. Außerdem erhielt der Studienplan eine Zustimmung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München und des Universitätsklinikums Rechts der Isar München.

Von Mai 2015 bis Mai 2016 wurden für die Citrat-Acetat-Studie insgesamt 88 männliche und weibliche Dialysepatienten aus den Dialysezentren "Nierenzentrum24" an den Münchner Standorten Bogenhausen und Neuperlach rekrutiert. Einschlusskriterien der Dialysepatienten waren hierbei ein Mindestalter von 18 Jahren, eine Dialysepflichtigkeit (DP) seit mindestens drei Monaten, das Stattfinden der Dialyse an drei Tagen pro Woche für mindestens vier Stunden pro Sitzung und eine unterschriebene Einverständniserklärung. Ausschlusskriterien waren eine aktuelle Infektion bei Einschluss, eine Schwangerschaft und eine nicht unterschriebene Einverständniserklärung.

Die Dialysesitzungen fanden bei 58 Patienten (89,2 %) montags, mittwochs und freitags und von 7 Patienten (10,8 %) dienstags, donnerstags und samstags statt. Ein Großteil mit 63 Patienten (96,9 %) waren HD-Patienten, die restlichen zwei Patienten (3,1 %) unterzogen sich regelmäßigen HDF. Die meisten Dialysepatienten hatten einen Dialysezugang mittels Nativshunt (56 Patienten, 86,2 %) und waren im Median seit 35 Monaten dialysepflichtig (IQR 21,50-58,00 Monate).

2.2 Body-Composition-Monitor-Messung

2.2.1 Messgerät und -technik

Der Body-Composition-Monitor (BCM) der Fresenius Medical Care GmbH Deutschland ist ein Gerät, welches zur Analyse der Körperzusammensetzung, vorzugsweise der Bestimmung des Hydrierungszustandes bei Dialysepatienten, entwickelt wurde (196).

In mehreren Studien konnte die Funktionsweise des BCM sowohl an Dialysepatienten als auch an gesunden Probanden geprüft werden und gegen verschiedene, zumeist aufwendigere und invasive Referenzmethoden zur Bestimmung der Körperzusammensetzung des Organismus validiert werden (196).

Der BCM arbeitet mit der Technik der BIS, einem nicht-invasiven Messverfahren, um die frequenzabhängige Impedanz im Organismus in einer Frequenzspannweite von 5-1000 kHz zu bestimmen. Für dieses Verfahren wird zwischen zwei Elektroden ein kleiner, ungefährlicher Wechselstrom an den Organismus abgegeben, an zwei weiteren Elektroden der resultierende Spannungsabfall gemessen und hieraus die unterschiedlichen Widerstände innerhalb des Organismus berechnet (197).

Die BIS stützt sich auf die Methode der BIA, deren Funktionsweise sich durch drei Begriffe definieren lässt: Bioimpedanz, Resistanz und Reaktanz. Die Bioimpedanz ist der Gesamtwiderstand des biologischen Leiters und setzt sich zum einen aus der Resistanz, welche den reinen Ohm-Widerstand des elektrolythaltigen Körperwassers darstellt und der Reaktanz, die den kapazitiven Widerstand der Körperzellen mithilfe deren Kondensatoreigenschaften ausmacht, zusammen (197).

Da die Impedanz von verschiedenen Körpergeweben frequenzabhängig ist, wird bei der BIS dem Organismus ein breites Spektrum an Frequenzen zugeführt: bei niedrigen Frequenzen wird der Strom nahezu ausnahmslos durch den EZR geleitet, bei höheren Frequenzen fließt dieser zusätzlich durch den IZR (197).

Desweiteren arbeitet der BCM mithilfe zweier physiologischer Modelle: dem Volumenmodell und dem Körperzusammensetzungsmodell (s. Abbildung 1, (198-200)).

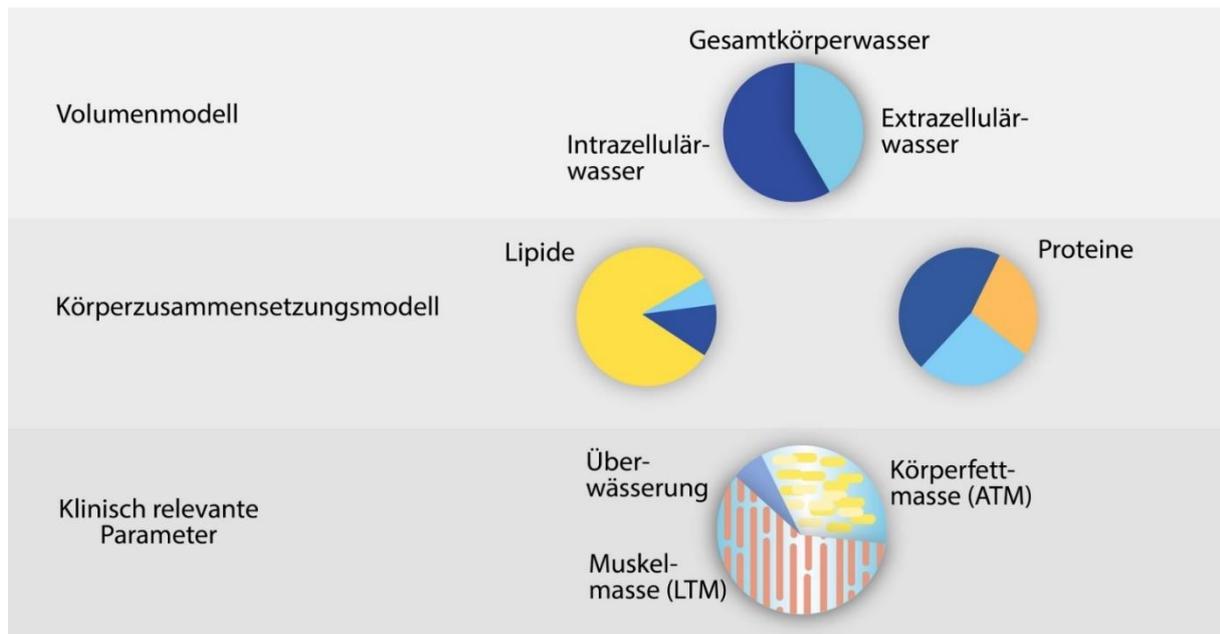


Abbildung 1: Volumen- und Körperzusammensetzungsmodell, nach (199)

Abkürzungen: LTM, Lean-Tissue-Mass/Magergewebsmasse; ATM, Adipose-Tissue-Mass/Fettgewebsmasse.

Da Ströme hoher Frequenzen sowohl durch den EZR als auch durch den IZR geleitet werden, kann hieraus die Menge des Gesamtkörperwassers TBW (Total-Body-Water) berechnet werden. Ströme niedriger Frequenzen werden fast ausschließlich durch den EZR geleitet, wodurch auf die Menge des EZW geschlossen werden kann. Nach dem Volumenmodell kann das IZW daraufhin durch folgende Formel ermittelt werden (197):

$$TBW - EZW = IZW.$$

Anhand der ermittelten Werte für TBW, EZW und IZW als auch durch die Geräteentwickler vorher festgelegten fixen Hydratationskonstanten für normal hydrierte Fettgewebs- und Magergewebsmasse sowie des Verteilungsverhältnisses von Wasser im IZR und EZR dieser Körpergewebsstrukturen lässt sich die Menge an Magergewebsmasse, welche sich v.a. aus der Muskelmasse zusammensetzt, und der Fettmasse bestimmen. Für das Verständnis dieser Analyse ist folgendes Wissen essentiell: Zum einen enthält normalhydrierte Magergewebsmasse mehr Wasser als die gleiche Menge an Fettgewebsmasse, zum anderen beinhaltet Magergewebsmasse einen größeren Anteil des enthaltenen Gesamtwassers im IZR, wohingegen Fettgewebsmasse einen größeren Anteil der Flüssigkeit im EZR speichert (s. Abbildung 2, (198-200)).

Überschüssige Flüssigkeit wird zu annähernd 100% als EZW ausgegeben und stellt den Wert der sog. "Overhydration" (OH-Wert) bzw. des Grades der Überwässerung dar (s. Abbildung 2, (199)).

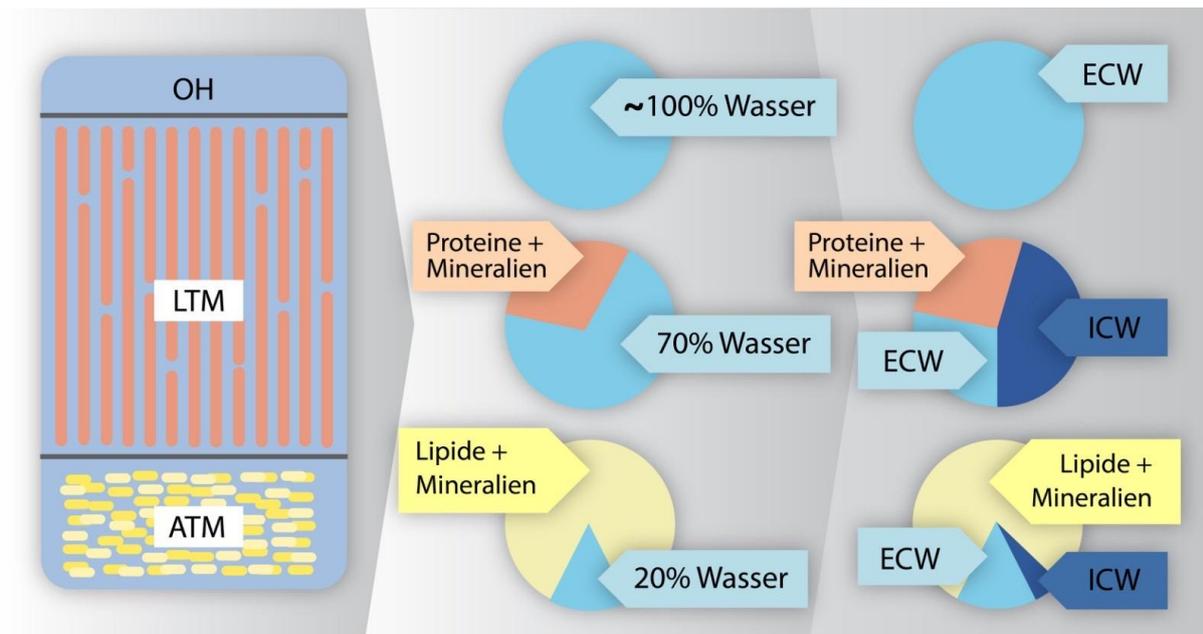


Abbildung 2: Berechnung der Körperzusammensetzung anhand des Körperzusammensetzungsmodells, nach (199)

Abkürzungen: OH, Overhydration/Überwässerung; LTM, Lean-Tissue-Mass/Mageregewebsmasse; ATM, Adipose-Tissue-Mass/Fettgewebsmasse; ECW, Extracellular Water; ICW, Intracellular Water.

Durch die Berechnung der auf die jeweilige Körpergröße der Patienten normierten Größen Lean-Tissue-Index (LTI), Fat-Tissue-Index (FTI) und BMI erlaubt der BCM eine Einschätzung des Ernährungszustands der Patienten (198-201).

Die Wassermengen bei Aszites oder Pleuraergüssen können durch den BCM nicht erfasst werden. Ebenso sind Messungen bei ausgeprägt amputierten oder stark über- oder untergewichtigen Patienten ($\text{BMI} > 35$ bzw. $< 18 \text{ kg/m}^2$) ungenau (200, 202-207).

2.2.2 Vorbereitungen und Ablauf der Messung

Die BCM-Messung erfolgte bei jedem Patienten prädialytisch. Da diese Messung unipolare Herzschrittmacher mit niedrig eingestellter Sensitivitätsschwelle beeinflussen kann und sie daher für Patienten mit einem solchen Device nicht zulässig ist (202, 203, 206, 207), wurde vor jeder Patientenmessung anhand einer kurzen Anamnese und eines Patientendatenstudiums mithilfe der Computer der Dialysezentren kontrolliert, ob die rekrutierten Patienten von einer BCM-Messung ausgeschlossen werden müssen. Dies traf allerdings auf keinen Patienten des Patientenkollektivs zu.

Zunächst wurde die Software zur Speicherung und Auswertung der BCM-Messergebnisse mit dem Namen "Fluid Management Tool" auf ein portables Tablet installiert und jeder Patient unter Eingabe der Identifikationsnummer (ID-Nummer), den Initialen, dem Geburtsdatum und dem Geschlecht registriert. Für jede Messung wurde eine personalisierte Patientenkarte, die mit dem BCM und der Auswertungssoftware durch den Hersteller geliefert wurde, verwendet, um eine sichere Zuordnung der Messdaten zum Patienten und eine einfache Verarbeitung der Daten zu erreichen. Die Patientenkarte wurde zunächst in den hierfür vorgesehenen Schlitz seitlich des BCM-Gerätes geschoben. Danach wurden Körpergröße, Gewicht, Geschlecht und Alter des zu messenden Patienten eingegeben, wobei die Informationen über Körpergröße und das aktuelle Gewicht vom jeweiligen Patienten anamnestisch bezogen wurde. Im nächsten Schritt wurde der Patient gebeten, eine entspannte und möglichst flache Liegeposition auf dem Patientenbett einzunehmen und die Arme und Beine leicht zu spreizen, sodass es keine Berührungspunkte zwischen Oberarmen und Rumpf sowie zwischen den Oberschenkelinnenseiten gab.

Für den Messvorgang wurde auf die gegenteilige Seite des Shuntarmes jeweils zwei selbsthaftende Einmalelektroden auf dem gleichseitigen Hand- und Fußrücken angebracht, wobei die Elektroden mit einem jeweiligen Abstand von 2 cm aufgeklebt wurden. Nach Anschließen der Messelektroden an den BCM konnte die nur wenige Sekunden dauernde Messung gestartet werden. Während der Messung sollte der Patient ruhig liegen bleiben und nicht sprechen. Nach einer Berechnungszeit des BCM erfolgte die Ausgabe der Messergebnisse. Da die Ergebnisausgabe des BCM zusätzlich eine Bestimmung der aktuellen Messgenauigkeit in Prozent beinhaltete, wurde eine BCM-Messung erneut durchgeführt wenn diese weniger als 85 % betrug.

Nach Abschluss einer BCM-Messung wurden die Messdaten, die auf der Patientenkarte zwischengespeichert wurden, in die Auswertungssoftware des Tablets übertragen, der gemessenen ID-Nummer zugeordnet und dort gesichert.

2.2.3 Erhobene BCM-Parameter

Tabelle 1 fasst die erhobenen BCM-Parameter, die nachfolgend in der Analyse näher betrachtet wurden, zusammen.

Tabelle 1: BCM-Parameter

| Parameter | Abkürzung | Einheit |
|-------------------------------------|-------------|-------------------|
| Overhydration | OH | L |
| Relative Overhydration | Relative OH | % |
| Trockengewicht/Non-Hydrated-Gewicht | NH-Gewicht | Kg |
| Total-Body-Water | TBW | L |
| Extracellular Water | ECW | L |
| Intracellular Water | ICW | L |
| Verhältnis ECW/ICW | E/I | - |
| Harnstoffverteilungsvolumen | V(Urea) | L |
| Fettmasse | Fat | Kg |
| Magergewebsmasse/Lean-Tissue-Mass | LTM | Kg |
| Fat-Tissue-Index | FTI | Kg/m ² |
| Lean-Tissue-Index | LTI | Kg/m ² |

2.3 Laborchemische Messungen

2.3.1 Blutabnahmen

Im Zuge der Citrat-Acetat-Studie wurden bei den teilnehmenden Dialysepatienten jeweils dreimal prädialytisch eine Blutabnahme mithilfe eines Vacutaner-Entnahmesystems durchgeführt und zur weiteren Analyse unter Einhaltung von Vorsichtsmaßnahmen bezüglich der Lagerung und der Beförderung der Blutröhrchen in das nephrologische Labor des Klinikums Rechts der Isar transportiert.

Für die vorliegende Arbeit wurde aus den jeweils drei stattgefundenen Blutabnahmen an den drei definierten Zeitpunkten T1 bis T3 diejenige berücksichtigt, die chronologisch den geringsten Abstand zu der jeweiligen BCM-Messung der Dialysepatienten hatte.

2.3.2 Bestimmung der Zytokine in den Blutproben

Folgende Untersuchung der Blutproben erfolgte in Kooperation mit medizinisch technischen Assistenten des nephrologischen Labors des Klinikums Rechts der Isar sowie der im gleichen Klinikum ansässigen Abteilung für Klinische Chemie und ihrer Arbeitsgruppe unter Herrn Professor Dr. med. Peter Luppä.

Zunächst erfolgte die Serumgewinnung aus den Blutproben. Da der Prozess der Serumgewinnung einen vollständigen Ablauf der plasmatischen Gerinnung voraussetzt, wurden die mit Blut gefüllten Serumröhrchen nach Abnahme zuerst 15 Minuten bei Raumtemperatur aufrecht gelagert. Daraufhin lief eine zehnminütige Zentrifugation der Serumröhrchen bei 2500 g ab, sodass das Serum als Überstand vom zellulären Blutanteil und dem geronnenen Fibrin mithilfe einer Pipette getrennt werden konnte. Der Serum-Überstand wurde anschließend in Eppendorf-Tubes (2 ml) verteilt und bei -80°C in einem Gefrierschrank kryokonserviert.

Mithilfe von Zytokin-spezifischen Bead-Array-Kits konnte die quantitative Bestimmung der im Serum befindlichen Zytokine erfolgen. Der Bead-Array funktioniert mithilfe einer spektrometrischen Arbeitsweise: Sogenannte "Capture-Beads", kleine kugelförmige Marker mit einer spezifischen, imprägnierten Fluoreszenzintensität, an deren Oberfläche verschiedene

Zytokin-spezifische Antikörper konjugiert sind, werden in das Serum hinzugegeben. Zudem werden dem Serum unterschiedliche, frei zirkulierende, Fluorophor-konjugierte und ebenfalls Zytokin-spezifische Antikörper (sogenannte "Detection-Antikörper") hinzugefügt. Die Oberflächen-Antikörper der "Capture-Beads" und die freien Antikörper können gleichzeitig an verschiedenen Seiten des jeweils detektierten Zytokins binden. Die mit Zytokin und Detection-Antikörper beladenen Capture-Beads durchlaufen anschließend den Durchflusszytometer, wobei die registrierte Fluoreszenzintensität, die von den Detection-Antikörper konjugierten Fluorophoren ausgeht, umso stärker ist, je mehr Analyt und Detection-Antikörper an den Capture-Beads gebunden sind.

Anhand einer durchgeführten Verdünnungsreihe mit rekombinanten Protein der jeweils untersuchten Zytokine und einer 5-Punkt-logarithmischen Standardkurve erfolgte die quantitative Ermittlung der unterschiedlichen Zytokine.

2.3.3 Labormaterialien

In Tabelle 2 werden die verwendeten Labormaterialien zur Zytokin-Analyse (s. Kapitel 2.3.2) zuzüglich Bezeichnung und Hersteller aufgelistet.

Tabelle 2: Labormaterialien

| Gerät/ Einwegmaterialien/Chemikalien/Beads | Bezeichnung | Hersteller |
|--|---|--|
| Durchflusszytometer | BDCanto II | BD Bioscience, San Jose, USA |
| Sterile Werkbank | HERASafe | Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA |
| Tisch- Zentrifuge | Centrifuge 5424 R | Eppendorf, Hamburg, D |
| EDTA- Röhrchen | S- Monovette | Sarstedt, Nümbrecht, D |
| Serum- Röhrchen | S- Monovette | Sarstedt, Nümbrecht, D |
| Eppendorf- Tubes/Falcons | 2 ml | greiner bio- one, Kremsmünster, Österreich |
| Kryokonservierung-Tubes | CryoPure Tube 1,6 ml | Sarstedt, Nümbrecht, D |
| Pipettenspitzen | SurPhob Spitzen 10; 200; 500 µl | Biozym, Oldendorf, D |
| Serologische Pipetten | Cellstar 5; 10; 25; 50 ml | greiner bio- one, Kremsmünster, Österreich |
| Brilliantviolett- Antikörperstabilisierung | Brilliant Stain Buffer | BD Bioscience, San Jose, USA |
| Bead- Array | Human Interleukin- und Interferon-γ Flex Sets | BD Bioscience, San Jose, USA |
| | Human MCP-1 Flex Set | BD Bioscience, San Jose, USA |
| | Human IL-6 Flex Set | BD Bioscience, San Jose, USA |
| | Human IP-10 Flex Set | BD Bioscience, San Jose, USA |
| | Human CCL5 Flex Set | BD Bioscience, San Jose, USA |
| | Human IL-8 Flex Set | BD Bioscience, San Jose, USA |
| | Human IL-10 Flex Set | BD Bioscience, San Jose, USA |
| | Human IL-2 Flex Set | BD Bioscience, San Jose, USA |
| Intrazelluläre Zytokinfärbung | Anti- Human IL-4 PE | BD Bioscience, San Jose, USA |
| | Anti- Human IL-10 APC | BD Bioscience, San Jose, USA |
| | Anti- Human Interferon-γ AlexaFluor700 | BD Bioscience, San Jose, USA |
| | Anti- Human TNF-α BV786 | Biologend, San Diego, USA |
| | Anti- Human IL-2 FITC | eBioscience |
| Kompensationsbeads | Ultracomp eBeads | Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA |
| | ArC Amine Reactive Compensation Bead Kit | Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA |

2.4 Anamnese und Aktenstudium

Zur weiteren Daten- und Informationsgewinnung erfolgte ein regelmäßiges Studium der elektronischen Patientenakten, die in einer Patientendokumentationssoftware in den Computern der Dialysezentren archiviert waren. Hier konnte u.a. ein Einblick in die vergangene Krankheitsgeschichte der Dialysepatienten durch zum Beispiel vergangene Krankenhausaufenthalte und diesbezügliche Arztbriefe gewonnen werden. Außerdem konnten den Routinelaborbefunden der Dialysezentren für die vorliegende Arbeit wichtige

Laborparameter entnommen werden (s. Tabelle 3) sowie aus dem elektronischen Dialyseprotokoll wichtige Kenngrößen der Dialysezentren im Hinblick auf die UF, die Dialyseeffizienz (beschrieben als Kt/V-Wert), den prä-, intra- und postdialytisch gemessenen Blutdrücken und weiteren Eigenschaften und Einstellungen der aktuellen und der vergangenen Dialysetermine registriert werden.

Tabelle 3: Laborparameter aus Patientenakten

| Parameter | Abkürzung | Einheit |
|--------------------------------------|-----------------------|---------|
| C-reaktives Protein | CRP | mg/dl |
| Leukozytenzahl | Leukozyten | G/l |
| Kreatinin | Krea | mg/dl |
| Harnstoff | Hast | mg/dl |
| Albumin | - | g/dl |
| Kalium | K+ | mmol/l |
| Natrium | Na+ | mmol/l |
| Phosphat | - | mmol/l |
| Gesamtkalzium | Ca ²⁺ ges. | mmol/l |
| Parathormon | PTH | pg/ml |
| Gesamtcholesterin | - | mg/dl |
| High-Density-Lipoprotein-Cholesterin | HDL | mg/dl |
| Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin | LDL | mg/dl |
| Triacylglycerid | TAG | mg/dl |

Zudem konnte durch eine anamnestische Befragung der Patienten ein weiterer Einblick in die medizinische Patientengeschichte erfolgen, beispielsweise konnte hierbei ein noch bestehender oder bereits vergangener Nikotinabusus in Erfahrung gebracht werden.

2.5 Statistische Auswertung der erhobenen Daten

Für die statistische Auswertung der gewonnenen Daten wurde die Statistiksoftware SPSS verwendet (SPSS, IBM, Version 25).

Bei stetigen Parametern erfolgte eine Kontrolle auf Normalverteilung durch Anwendung des Kolmogorov-Smirnoff-Tests. Einige Mediatoren wurden bei metrischem Messniveau und in der Analyse fehlender Normalverteilung vor Eingang in die Berechnung durch Logarithmierung zur Basis von zehn transformiert (s. Tabelle 4).

Tabelle 4: Skalierung und Verteilung der analysierten Variablen

| Skalierung und Verteilung | Variable |
|---|--|
| Nominalskaliert | Geschlecht, Dialysezentrum, Dialyseschema, Dialysemodalität, Dialysezugang, Grunderkrankung, chronische Erkrankungen und Erkrankungen/Ereignisse aus der medizinischen Vorgeschichte, Blutdruckmedikamente, Nikotinabusus, Übergewicht |
| Ordinalskaliert | pAVK-Stadium, Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren, Anzahl der Blutdruckmedikamente |
| Intervallskaliert-normalverteilt (parametrisch) | UF, OH, Gewicht, BMI, FTI, TBW, ECW, E/I, Größe, Hast, Krea, Phosphat, K+, LDL, IL2, IL17a, BD |
| Log-transformiert und intervallskaliert-normalverteilt (parametrisch) | DP in Monate, LTI, ICW, CRP, IL6, IL4, IL8, IL10, Interferon- γ , Leukozyten, PTH, Gesamtcholesterin, HDL, TAG |
| Intervallskaliert-nicht normalverteilt | Restdiurese, UFR, effektive Dialysezeit am Untersuchungstag und normale Dialysezeit, Albumin, Kt/V, Ca ²⁺ -ges., Na ⁺ , Alter, alle Angaben zur ambulanten und stationären infektiösen medizinischen Vorgeschichte |

Abkürzungen: pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; UF, Ultrafiltration; UFR, Ultrafiltrationsrate; OH, Overhydration/Überwässerung; BMI, Body-Mass-Index; FTI, Fat-Tissue-Index; LTI, Lean-Tissue-Index; TBW, Total-Body-Water; ECW, Extracellular Water; ICW, Intracellular Water; E/I, Verhältnis ECW/ICW; Hast, Harnstoff; Krea, Kreatinin; K⁺, Kalium; Na⁺, Natrium; LDL, Low-Density-Lipoprotein; HDL, High-Density-Lipoprotein; TAG, Triacylglycerid; IL, Interleukin; BD, Blutdruck; DP, Dialysepflichtigkeit; CRP, C-Reaktives Protein; PTH, Parathormon; Kt/V, Dialyse-Effektivität; Ca²⁺-ges., Gesamtkalzium.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik werden in der Ergebnisdarstellung zur Kohortenbeschreibung die Absolut- und die Prozentzahl bei nominalen und ordinalen Variablen, der Mittelwert und die Standardabweichung (MW +/- SD) bei parametrischen stetigen Variablen und der Median und der Interquartilbereich (Median; IQR 25.-75. Perzentile) bei nicht-parametrischen stetigen Variablen angewendet.

Zur Testung von Unterschieden zwischen zwei unverbundenen Gruppen (eine nominale Variable mit nur zwei möglichen Merkmalsausprägungen) erfolgten folgende statistische Testverfahren:

- nominale Variable + nominale oder ordinale Variable: Chiquadratstest; bei berechneter erwarteter Anzahl (eA) < 5: Fisher's Test
- nominale Variable (zwei Ausprägungen) + stetig parametrische Variable: Student's t-Test für unverbundene Gruppen
- nominale Variable + stetige nicht-parametrische Variable: Mann-Whitney-U-Test

Die Analyse der Effektstärke r bzw. ϕ der jeweiligen Tests wurde mittels der folgenden Berechnungsformeln eruiert:

- Chiquadratstest: $\phi = \sqrt{\frac{\chi^2}{n}}$
 χ^2 = Chiquadratwert (via SPSS berechnet)
 n = Gesamte Stichprobengröße
- Student's t-Test für unverbundene Gruppen: $r = \sqrt{\frac{t^2}{t^2+df}}$
 t^2 = Quadrierter t-Wert (t-Wert via SPSS berechnet)
 df = Freiheitsgrad
- Mann-Whitney-U-Test: $r = \left| \frac{Z}{\sqrt{n}} \right|$;
 Z = Z-Statistik (via SPSS berechnet)
 n = Gesamte Stichprobengröße

Die Korrelation zwischen einer nominal- und einer intervallskalierten Variable konnte anhand des Eta-Koeffizienten analysiert werden. Der lineare Zusammenhang zwischen zwei stetigen

parametrischen Variablen wurde mittels Pearson-Korrelation und der monotone Zusammenhang zwischen zwei stetigen nicht-parametrischen Variablen oder zwischen einer stetigen parametrischen und einer stetigen nicht-parametrischen Variable mittels Spearman-Korrelation berechnet.

Im Sinne einer explorativen Arbeit wurde bei Analyseverfahren das Signifikanzniveau p mit $p < 0,05$ definiert.

Die Abbildungen der statistischen Analyse wurden zum Teil mit der Graphikdesign-Software Adobe Illustrator 2019 zur besseren Veranschaulichung bearbeitet.

3 Ergebnisse

3.1 Eingeschlossenes Dialysekollektiv und epidemiologische Datenbeschreibung

Von den im Rahmen der Citrat-Acetat-Studie rekrutierten 88 Dialysepatienten konnten insgesamt 73 Patienten eine Messung mit dem BCM erhalten. Gründe für die Dropout-Quote waren hierbei acht Todesfälle unter dem Patientenkollektiv, ein Umzug bzw. ein Wechsel in ein anderes Dialysezentrum, zwei Verweigerungen der BCM-Messung seitens der Patienten, eine Nichtanwesenheit bei langem Krankenhausaufenthalt und bei insgesamt zwei Patienten eine technische Störung im Rahmen der BCM-Messung, die bei einem Fall durch einen sehr niedrigen BMI-Wert des Patienten erklärt werden kann. Die technische Störung des anderen Falles ist unklar.

Von den 73 gemessenen Patienten hatten drei Patienten eine Amputation, die über eine Finger- oder Zehenamputation hinausging, vier Patienten hatten BMI-Werte $> 35 \text{ kg/m}^2$ und bei einem Patienten lag ein deutlicher Aszites vor, sodass diese Patienten aufgrund einer hohen Wahrscheinlichkeit an ungenauen BCM-Messungen (202-207) in der weiteren Auswertung ausgeschlossen wurden (s. Abbildung 3) und somit insgesamt 65 Fälle für die folgende Analyse zur Verfügung standen.

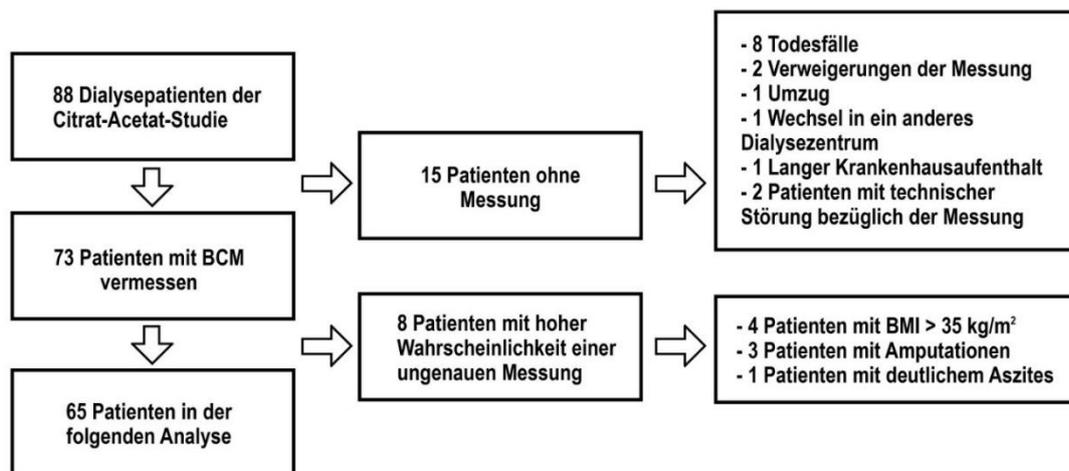


Abbildung 3: Eingeschlossenes Dialysekollektiv

Dialysekollektiv der Citrat-Acetat-Studie, Drop-Out-Patienten einschließlich der Ursachen und einbezogene Dialysepatienten der weiterführenden Analyse. Abkürzungen: BCM, Body-Composition-Monitor; BMI, Body-Mass-Index.

Die vorliegende Arbeit schließt 65 Dialysepatienten ein, die sich in 36 Männer (55,4%) und 29 Frauen (44,6%) aufteilen. Das mediane Alter im Gesamtkollektiv betrug 75,00 Jahre (IQR 56,50-80,00 Jahre), wobei die Männer mit einem medianen Alter von 75,00 Jahren (IQR 60,25-78,75 Jahre) nicht signifikant älter waren als die Frauen (Median: 72,00 Jahre, IQR 54,00-81,50 Jahre). Eine Altersverteilung des Gesamtkollektivs ist im folgenden Histogramm aufgezeigt (s. Abbildung 4).

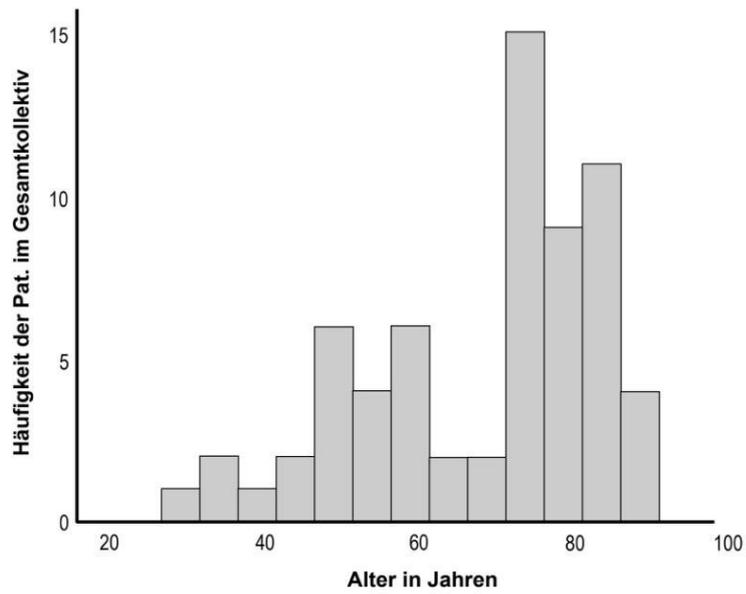


Abbildung 4: Altersverteilung des Dialysekollektivs

Histogramm: Altersverteilung des Gesamtkollektivs. Abkürzungen: Pat., Patienten.

40 Patienten (61,5%) wurden im Dialysezentrum Neuperlach und 25 Patienten (38,5%) im Dialysezentrum Bogenhausen behandelt.

Die Ursache für die ESRD war bei einem Großteil der Patienten die arterielle Hypertonie, gefolgt von einer diabetischen Nephropathie und Glomerulonephritiden. Weitere Ursachen der CKD mit Konsequenz der Dialysepflichtigkeit werden im folgenden Balkendiagramm dargestellt (s. Abbildung 5).

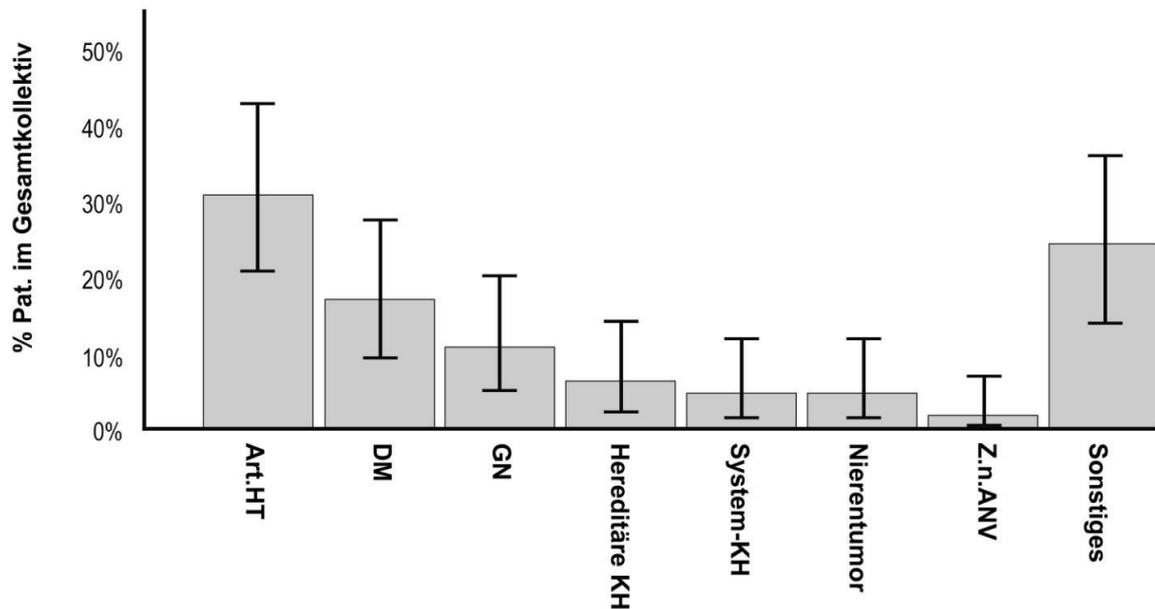


Abbildung 5: Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz

Balkendiagramm: Ursächliche Grunderkrankungen, die bei den Dialysepatienten zur terminalen Niereninsuffizienz führten, Abkürzungen: Pat., Patienten; Art.HT, arterielle Hypertonie; DM, Diabetes mellitus; GN, Glomerulonephritis; KH, Krankheit; Z.n., Zustand nach; ANV, Akutes Nierenversagen. Hereditäre Krankheit: z.B. Autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung und Alportsyndrom. Sonstiges: infektiöse Genese, toxische Genese, lymphoproliferative Krankheit, Kontrastmittel-Nephropathie, nicht hereditäre Zysten, unbekannte Genese.

3.2 Einteilung des Dialysekollektivs in Hydrierungsgruppen

Für die folgende Analyse werden die Patienten je nach gemessenem Ergebnis der Über- oder Unterwässerung in mehrere Hydrierungsgruppen eingeteilt (s. Abbildung 6).

Die Einteilung richtet sich nach Richtwerten des BCM und der Fresenius Medical Care GmbH Germany für das gemessene Ergebnis der Über- bzw. Unterwässerung (OH-Wert). Demnach werden die mit dem BCM ermittelten OH-Werte in drei Gruppen unterteilt. Von einem normohydrierten Zustand wird ein OH-Wert zwischen -1,0 und +1,0 L verstanden. OH-Ergebnisse über oder unter diesem Referenzbereich kennzeichnen eine Über- bzw. eine Unterhydrierung (196, 197, 199, 207). Die Einteilung nach diesen Richtwerten ergeben im Patientenkollektiv dieser Arbeit eine unterhydrierte Gruppe (UH-Gruppe) von 5 (7,7%) Patienten, eine normohydrierte Gruppe (NH-Gruppe) von 16 (24,6%) Patienten und eine überhydrierte Gruppe (OH-Gruppe für im Englischen "Overhydrated") von 44 Patienten (67,7%). Da die Fallzahl der UH-Gruppe mit fünf Patienten sehr klein ist und eine Einbeziehung dieser Gruppe wenig Aussagekraft hätte, wird diese Gruppe in der Analyse der weiteren Ergebnisabschnitte ausgeschlossen.

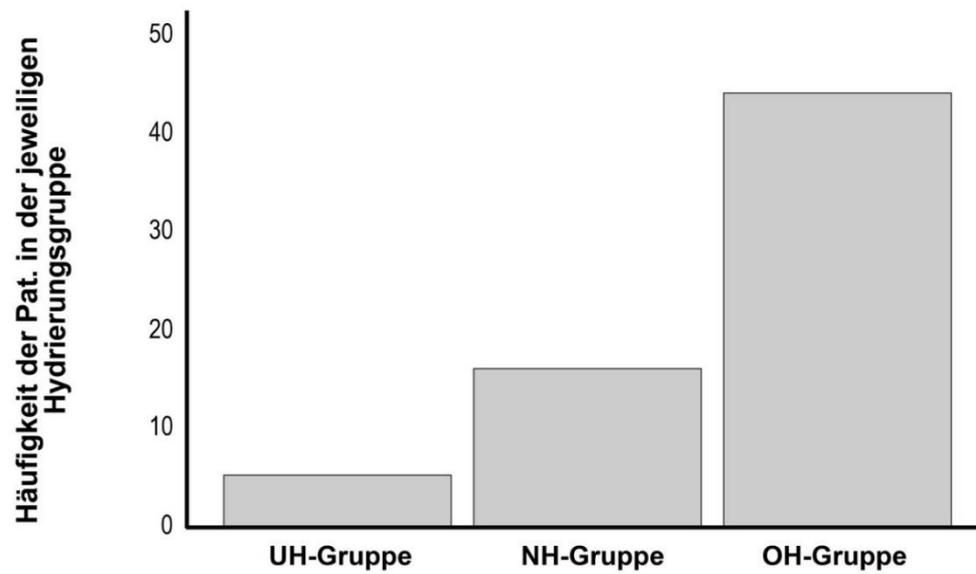


Abbildung 6: Anzahl der Patienten in den verschiedenen Hydrierungsgruppen

Balkendiagramm: Unterteilung der Dialysepatienten anhand der mittels BCM gemessenen OH-Werte. Abkürzungen: Pat., Patienten; UH-Gruppe, unterhydrierte Gruppe (OH-Wert $< -1,0$ l); NH-Gruppe, normalhydrierte Gruppe ($-1,0$ l \leq OH-Wert $\leq 1,0$ l); OH-Gruppe, Overhydrated-Gruppe (OH-Wert $> 1,0$ l).

3.3 Deskriptive Statistik und Analyse der Inflammation in den Hydrierungsgruppen

3.3.1 Demographische, dialysespezifische, klinische und BCM-spezifische Charakteristika

Um einen statistischen Überblick über das Gesamtkollektiv sowie die Hydrierungsgruppen, OH- und NH-Gruppe, zu bekommen, führten wir zunächst eine deskriptive statistische Analyse durch.

Mit einem medianen Alter von 71,50 Jahren (IQR 53,75- 75,75 Jahre) beinhaltete die NH-Gruppe jüngere Patienten als die OH-Gruppe (Median 76,00 Jahre, IQR 58,50- 83,00 Jahre). Dieser Altersunterschied lag mit einem p-Wert von 0,088 ($r= 0,22$) knapp oberhalb des Signifikanzniveaus.

Tabelle 5 fasst die dialysespezifischen, klinischen und BCM-spezifischen Charakteristika der Hydrierungsgruppen zusammen. Bis auf einen signifikanten Unterschied der BCM-gemessenen, gemittelten OH-Werte, die das überschüssige angesammelte Wasser im Organismus darstellen, fallen hier Abweichungen anderer Parameter hinsichtlich des BMI, des Blutdrucks, einiger dialysespezifischer Merkmale wie der UF- und dem Kt/V-Wert, der die Dialyseeffektivität der zuletzt stattgefundenen Dialysesitzung beschreibt, und der BCM-gemessenen, auf die Körpergröße normierten Muskel- und Fettgewebsanteilswerte zwischen den Hydrierungsgruppen nicht signifikant aus. Initial vermuteten wir eine höhere Restdiurese der Patienten der NH-Gruppe im Vergleich zur OH-Gruppe. Diese Annahme konnte innerhalb unserer Analysen bestätigt werden, allerdings ohne statistische Signifikanz ($p= 0,650$). In der NH-Gruppe konnten wir im Vergleich zur OH-Gruppe zudem eine Tendenz zu einer länger bestehenden Dialysepflichtigkeit eruieren (Dialysepflichtigkeit: NH-Gruppe= 49,50 Monate (29,25-67,75 Monate); OH-Gruppe= 32,50 Monate (20,00-46,40 Monate); $p= 0,060$).

Der fehlende signifikante Unterschied bezüglich des Gewichts sowie der BMI- und der Blutdruckwerte zwischen den Hydrierungsgruppen könnte den Schluss nahelegen, den Hydrierungsstatus von Dialysepatienten nicht hauptsächlich klinisch anhand einer Gewichts- und einer Blutdruckmessung zu bestimmen, sondern hierzu zusätzlich objektive Messverfahren, wie beispielsweise die BCM-Messung, in das Prozedere einzubeziehen, um den möglichst wahren Hydrierungszustand der Patienten eruieren und hinsichtlich der anstehenden Dialysesitzung die optimale UF und UFR wählen zu können.

Tabelle 5: Dialysespezifische, klinische und BCM-spezifische Charakteristika (unterteilt nach Hydrierungsgruppe)

| Parameter | Gesamt(n=60) | NH(n=16) | OH(n=44) | p-Wert |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------|
| Prädialyt. Gewicht in kg | 73,79 +/- 13,01 | 72,38 +/- 13,93 | 74,31 +/- 12,78 | 0,615 |
| BMI in kg/m ² | 25,43 +/- 3,84 | 25,55 +/- 4,28 | 25,39 +/- 3,72 | 0,890 |
| BDsyst. in mmHg | 141,97 +/- 24,81 | 134,63 +/- 29,61 | 144,64 +/- 22,62 | 0,169 |
| BDdiast. in mmHg | 80,23 +/- 13,78 | 78,94 +/- 16,31 | 80,70 +/- 12,92 | 0,664 |
| MAP in mmHg | 100,36 +/- 15,76 | 97,49 +/- 19,62 | 101,40 +/- 14,23 | 0,400 |
| Aktuelle DP in Monaten | 34,50 (21,75-54,50) | 49,50 (29,25- 67,75) | 32,50 (20,00- 46,50) | 0,060 |
| Restdiurese in ml | 875,00 (400,00-1600,00) | 1050,00 (62,50-1875,00) | 875,00 (462,50-1400,00) | 0,650 |
| UF in l | 1,37 +/- 1,00 | 1,29 +/- 0,97 | 1,39 +/- 1,02 | 0,741 |
| UFR in l/h | 0,34 (0,18- 0,58) | 0,33 (0,15- 0,56) | 0,34 (0,18- 0,58) | 0,960 |
| Kt/V | 1,20 (1,00- 1,30) | 1,20 (1,03- 1,40) | 1,20 (1,00- 1,30) | 0,807 |
| OH in l | 2,00 +/- 1,45 | 0,34 +/- 0,52 | 2,60 +/- 1,17 | 0,000 *** |
| FTI in kg/m ² | 11,63 +/- 5,25 | 12,24 +/- 5,98 | 11,41 +/- 5,01 | 0,594 |
| LTI in kg/m ² | 12,30 (10,53-15,20) | 12,60 (10,20- 16,68) | 12,10 (10,63- 14,43) | 0,789 |

Abkürzungen: Prädialyt., Prädialytisch; BMI, Body-Mass-Index; BDsyst., systolischer Blutdruck; BDdiast., diastolischer Blutdruck; MAP, mittlerer arterieller Druck; DP, Dialysepflichtigkeit; UF, Ultrafiltration; UFR, Ultrafiltrationsrate; Kt/V, Dialyse-Effektivität; OH (in l), Overhydration/Überwässerung; FTI, Fat-Tissue-Index; LTI, Lean-Tissue-Index; NH-Gruppe, Normalhydrierte Gruppe; OH-Gruppe, Overhydrated-Gruppe. Eingesetzte Tests: Student's t-Test für unverbundene Stichproben, Angabe MW +/- SD; Mann-Whitney-U-Test, Angabe Median (IQR); * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,0001.

Aufgrund der allgemein hohen Prävalenz von kardiovaskulären Ereignissen unter Dialysepatienten (3, 19, 20, 25, 26, 31, 33) untersuchten wir innerhalb unseres Dialysekollektivs die kardiovaskulären Risikofaktoren und die kardiovaskulären Vorerkrankungen im Gesamtkollektiv sowie im Gruppenvergleich zwischen NH- und OH-Gruppe, wobei wir hier im Vergleich zur NH-Gruppe eine signifikant höhere Anzahl an überwässerten, an arterieller Hypertonie erkrankten Patienten (NH-Gruppe= 11 (68,8%), OH-Gruppe= 42 (95,5%), p-Wert= 0,012, $r= 0,368$) beobachten konnten (s. Tabelle 6). Andere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie die Häufigkeit von zum Beispiel Diabetes mellitus und des Nikotinkonsums waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Hydrierungsgruppen. Interessanterweise fiel hierbei auch die Anzahl an übergewichtigen Patienten im Gruppenvergleich nicht signifikant aus, was die weiter oben gestellte Vermutung unterstützt, bezüglich des Hydrierungsstatus von Dialysepatienten die Körpergewichtsmessungen nicht als ausschlaggebenden Faktor für die Evaluierung des Hydrierungszustands von Dialysepatienten herzunehmen. Mit einem p-Wert von 0,090 wies die überhydrierte Patientengruppe im Vergleich zu den normalhydrierten Patienten eine zur Signifikanz tendierende Neigung bezüglich einer höheren Summenanzahl der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren auf (s. Tabelle 6).

Tabelle 6: Kardiovaskuläre Risikofaktoren (unterteilt nach Hydrierungsgruppe)

| KV-Risikofaktoren | NH(n=16) | OH(n=44) | Gesamt(n=60) | p-Wert |
|------------------------------|--|---|--|---------|
| Geschlecht | M= 8 (50,0%) W= 8 (50,0%) eA= 9,1(M), 6,9 (W) | M= 26 (59,1%) W= 18 (40,9%) eA= 24,9 (M), 19,1 (W) | M= 34 (56,7%) W= 26 (43,3%) eA= 34,0(M) 26,0(W) | 0,738 |
| Hypertonie | n=11 (68,8%) eA=14,1 | n=42 (95,5%) eA=38,9 | n=53 (88,3%) eA=53,0 | 0,012 * |
| DM | n=3 (18,8%) eA=4,8 | n=15 (34,1%) eA=13,2 | n=18 (30,0%) eA=18,0 | 0,346 |
| KV-KH | n=9 (56,3%) eA=10,7 | n=31 (70,5%) eA=29,3 | n=40 (66,7%) eA=40,0 | 0,470 |
| Übergewicht | n=15 (93,8%) eA=15,2 | n=42 (95,5%) eA=41,8 | n=57 (95,0%) eA=57,0 | 1,000 |
| Hypercholesterinämie | n=8 (50,0%) eA=7,7 | n=21 (47,7%) eA=21,3 | n=29 (48,3%) eA=29,0 | 1,000 |
| Nikotin | n=1 (6,3%) eA=0,5 | n=1 (2,3%) eA=1,5 | n=2 (3,3%) eA=2,0 | 0,466 |
| Anzahl der KV-Risikofaktoren | 2,0 (2,0-3,0) | 3,0 (2,0-3,0) | 3,0 (2,0-3,0) | 0,090 |

Abkürzungen: KV, Kardiovaskulär; KH, Krankheit; DM, Diabetes mellitus; eA, erwartete Anzahl; NH, Normalhydrierte Gruppe; OH, Overhydrated-Gruppe. Übergewicht: BMI > 25 kg/m². Eingesetzte Tests: Chi-Quadrat-Test, Angabe absolute Anzahl (relative Prozentzahl spaltenweise); Fisher-Yates-Test bei eA ≤ 5; Angabe: absolute Anzahl (relative Prozentzahl spaltenweise); Mann-Whitney-U-Test, Angabe Median (IQR); * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,0001.

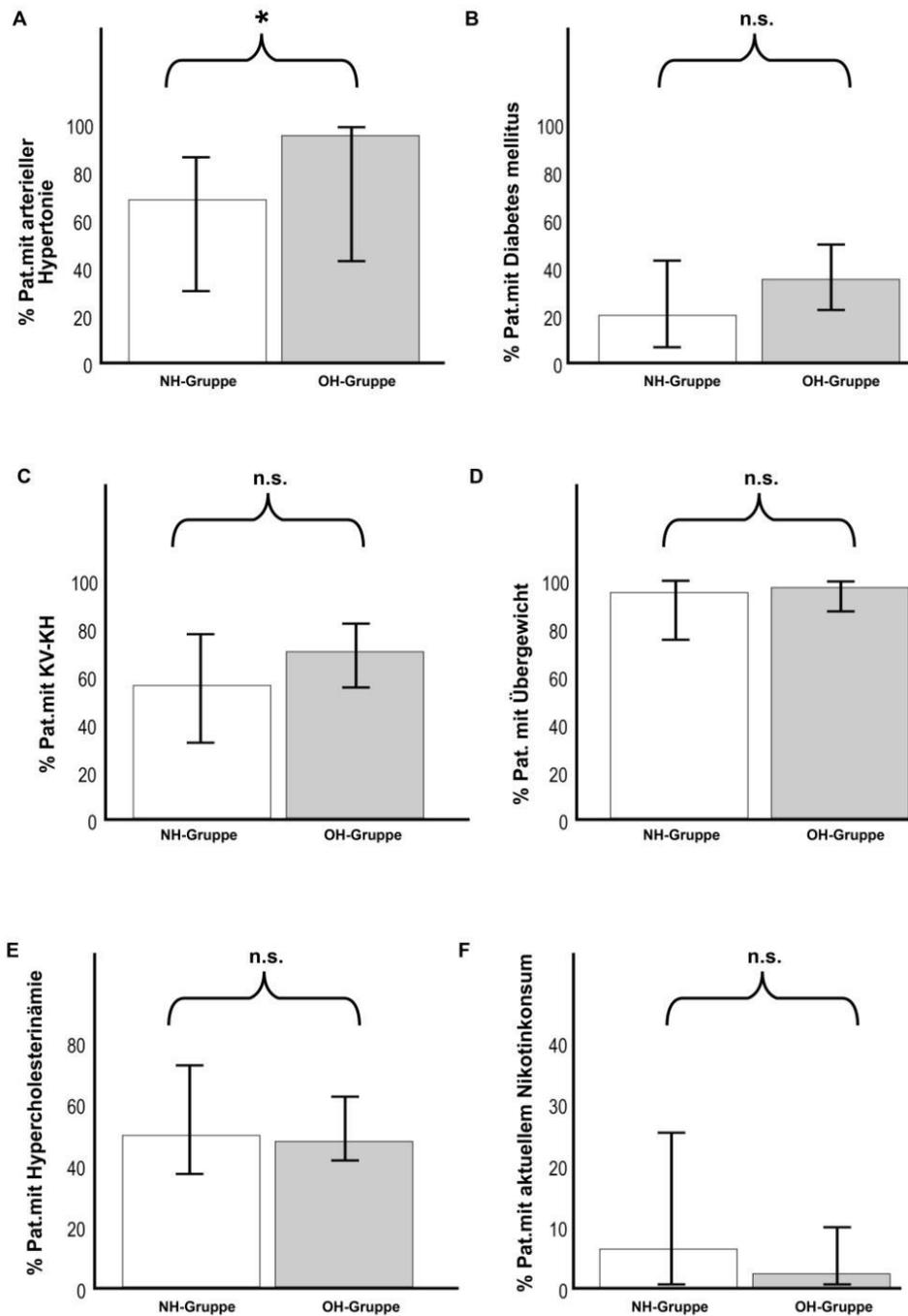


Abbildung 7: Unterschiede bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren zwischen den Hydrierungsgruppen

A Balkendiagramm: Vergleich der Häufigkeit der arteriellen Hypertonie in den Hydrierungsgruppen. **B** Balkendiagramm: Vergleich der Häufigkeit von Diabetes mellitus zwischen den Hydrierungsgruppen. **C** Balkendiagramm: Vergleich der Häufigkeit kardiovaskulärer (Vor-)Erkrankungen zwischen den Hydrierungsgruppen. **D** Balkendiagramm: Vergleich der Häufigkeit von Übergewicht (BMI > 25 kg/m²) zwischen den Hydrierungsgruppen. **E** Balkendiagramm: Vergleich der Häufigkeit der Hypercholesterinämie zwischen den Hydrierungsgruppen. **F** Balkendiagramm: Vergleich der Häufigkeit des Nikotinkonsums zwischen den Hydrierungsgruppen. Abkürzungen: %Pat., % der Patienten; KV-KH, kardiovaskuläre Krankheit; NH, Normalhydrierte Gruppe; OH, Overhydrated-Gruppe; n.s., nicht signifikant. Eingesetzte Tests: Chi-Quadrat-Test; Fisher-Yates-Test bei erwarteter Anzahl ≤ 5; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,0001.

Da Dialysepatienten allgemein in großem Maße über eine ausgeprägte Komorbidität verfügen (4, 19, 20, 208, 209), eruierten wir im Folgenden die Häufigkeit des Vorkommens von meist chronisch verlaufenden Krankheiten im Gesamtkollektiv als auch in der normalhydrierten und in der überwässerten Gruppe, wie beispielsweise die Rate der Herzinsuffizienz und von neoplastischen Erkrankungen. Hierbei konnten wir einen Trend zur Signifikanz hinsichtlich der erhöhten Prävalenz der Herzinsuffizienz ($p= 0,095$; $r= 0,237$) unter der überwässerten Patientengruppe sowie des erhöhten Vorkommens gastrointestinaler Krankheiten ($p= 0,074$; $r= 0,232$) unter dem normalhydrierten Dialysekollektiv beobachten. Prozentual waren die Komorbiditäten pulmonale Hypertonie, Infektionskrankheiten, neoplastische Erkrankungen und die chronisch obstruktive Lungenkrankheit (COPD, chronic obstructive pulmonary disease) in höherem Maße in der überwässerten Gruppe vertreten, jedoch waren diese Differenzen im Bezug zu den normalhydrierten Dialysepatienten statistisch nicht signifikant. Mit Blick auf die Summenanzahl der hier erhobenen Komorbiditäten konnten wir zwischen den beiden Hydrierungsgruppen gleichermaßen keine signifikanten Differenzen verzeichnen (s. Tabelle 7).

Tabelle 7: Komorbiditätenrate (unterteilt nach Hydrierungsgruppen)

| Komorbiditäten | NH(n=16) | OH(n=44) | Gesamt(n=60) | p-Wert |
|-----------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|--------|
| HI | n= 0 (0 %) eA= 2,1 | n= 8 (18,2 %) eA= 5,9 | n= 8 (13,3 %) eA= 8,0 | 0,095 |
| PHT # | n= 2 (12,5 %) eA= 2,2 | n= 6 (14,0 %) eA= 5,8 | n= 8 (13,6 %) eA= 8,0 | 1,000 |
| COPD # | n= 1 (6,3 %) eA= 1,4 | n= 4 (9,3 %) eA= 3,6 | n= 5 (8,5 %) eA= 5,0 | 1,000 |
| Infektion # | n= 2 (12,5 %) eA= 2,2 | n= 6 (14,0 %) eA= 5,8 | n= 8 (13,6 %) eA= 8,0 | 1,000 |
| Neoplasie # | n= 6 (37,5 %) eA= 7,3 | n= 21 (48,8 %) eA= 19,7 | n= 27 (45,8 %) eA= 27,0 | 0,437 |
| GIT-KH # | n= 8 (50,0 %) eA= 5,2 | n= 11 (25,6 %) eA= 13,2 | n= 19 (32,2 %) eA= 19,0 | 0,074 |
| Rheumatolog. KH # | n= 2 (12,5 %) eA= 1,4 | n= 3 (7,0%) eA= 3,6 | n= 5 (8,5 %) eA= 5,0 | 0,606 |
| Depression # | n= 1 (6,3 %) eA= 0,8 | n= 2 (4,7 %) eA= 2,2 | n= 3 (5,1 %) eA= 3,0 | 1,000 |
| Anzahl Komorbiditäten | 1,0 (0,0-2,0) | 1,0 (1,0-2,) | 1,0 (1,0-2,0) | 0,825 |

Abkürzungen: HI, Herzinsuffizienz; PHT, Pulmonale Hypertonie; COPD, Chronic obstructive pulmonary disease; GIT-KH, Gastrointestinale Krankheit; Rheumatolog.KH, Rheumatologische Krankheit; eA, erwartete Anzahl; NH, Normalhydrierte Gruppe; OH, Overhydrated-Gruppe. Eingesetzte Tests: Chi-Quadrat-Test, Angabe absolute Anzahl (relative Prozentzahl spaltenweise); Fisher-Yates-Test bei $eA \leq 5$; Angabe: absolute Anzahl (relative Prozentzahl spaltenweise); Mann-Whitney-U-Test, Angabe Median (IQR); * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,0001$. # fehlende Werte: 1 fehlender Werte (n gesamt= 59).

Als nächstes analysierten wir die Unterschiede bezüglich einiger allgemeiner Laborwerte zwischen den Hydrierungsgruppen. Dabei gingen wir u.a. davon aus, dass die NH-Gruppe über geringere Werte der Retentionsparameter Kreatinin und Harnstoff im Serum verfügen würde, was jedoch nur hinsichtlich des Harnstoffwertes beobachtet werden konnte (Serum-Harnstoff: OH-Gruppe= 124,02 +/- 39,10 mg/dl, NH-Gruppe= 117,56 +/- 32,54 mg/dl), diesbezüglich allerdings ohne statistische Signifikanz ($p= 0,558$). Ähnlich konnte hinsichtlich der anderen hier untersuchten Laborparameter (Elektrolyte Kalium, Natrium und Kalzium, globuläres Protein Albumin, Nebenschilddrüsenhormon Parathormon, und die Serumlipide Gesamtcholesterin, die Lipoproteine und Triacylglyceride) keine statistisch signifikanten Differenzen zwischen den Hydrierungsgruppen evaluiert werden. Auffällig war hier lediglich eine Tendenz zur Signifikanz bezüglich höherer Natriumwerte in der OH-Gruppe (Serum-Natrium: OH-Gruppe= 137,00 mmol/l (135,25-139,75 mmol/l), NH-Gruppe= 135,00 mmol/l (133,25-138,75 mmol/l), $p= 0,099$; $r= 0,166$; s. Tabelle 8).

Tabelle 8: Allgemeine Laborwerte (unterteilt nach Hydrierungsgruppe)

| Parameter | Gesamt(n=60) | NH(n=16) | OH(n=44) | p-Wert |
|----------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|--------|
| Krea in mg/dl | 7,73 +/- 2,87 | 7,78 +/- 3,12 | 7,71 +/- 2,81 | 0,929 |
| Hast in mg/dl | 122,30 +/- 37,31 | 117,56 +/- 32,54 | 124,02 +/- 39,10 | 0,558 |
| K+ in mmol/l | 4,68 +/- 0,67 | 4,56 +/- 0,72 | 4,72 +/- 0,66 | 0,409 |
| Na+ in mmol/l | 137,00 (135,00-139,00) | 135,00(133,25- 138,75) | 137,00(135,25- 139,75) | 0,099 |
| Albumin in g/dl | 41,00(39,00-42,00) | 40,50(32,25- 42,75) | 41,00(39,25- 42,00) | 0,625 |
| PTH in pg/ml | 239,00 (156,00-449,00) | 282,50(193,75- 481,00) | 217,50(95,50- 427,75) | 0,622 |
| Ca2+ges. in mmol/l | 2,18(2,04- 2,27) | 2,16(2,05- 2,25) | 2,20(2,04- 2,34) | 0,664 |
| Cholesteringesamt in mg/dl | 171,00 (143,00- 195,00) | 178,50(148,75- 192,00) | 171,50(142,25- 197,75) | 0,676 |
| HDL in mg/dl | 41,00(33,00- 57,00) | 44,50(32,75- 58,75) | 41,00(33,00- 55,75) | 0,639 |
| LDL in mg/dl | 100,80 +/- 38,34 | 101,50 +/- 36,60 | 100,54 +/- 39,39 | 0,932 |
| TAG in mg/dl | 135,00 (101,00- 208,00) | 162,50(90,25- 233,75) | 129,00(101,00- 188,75) | 0,585 |

Abkürzungen: Krea, Kreatinin; Hast, Harnstoff; K+, Kalium; Na+, Natrium; PTH, Parathormon; Ca2+ges., Gesamtkalzium; HDL, High-Density-Lipoprotein; LDL, Low-Density-Lipoprotein; TAG, Triacylglycerid; NH, Normalhydrierte Gruppe; OH, Overhydrated Gruppe. Eingesetzte Tests: Student's t-Test für unverbundene Stichproben, Angabe MW +/- SD; Mann-Whitney-U-Test, Angabe Median (IQR); * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,0001.

Zusammenfassend konnten wir im ersten Ergebniskapitel eine signifikant erhöhte Prävalenz der Hypertonie-Erkrankten innerhalb des überwässerten Dialysekollektivs aufdecken. Die erhöhte Summenanzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren, das gesteigerte Vorkommen der Herzinsuffizienz sowie erhöhte Serum-Natriumwerte zeigten in dieser Gruppe im Vergleich zum normalhydrierten Dialysekollektiv lediglich einen Trend ohne statistische Signifikanz auf. Die normalhydrierten Patienten wiesen eine Tendenz hinsichtlich eines geringeren Alters, einer länger bestehenden Dialysepflichtigkeit und eines erhöhten Vorkommens gastrointestinaler Krankheiten auf.

3.3.2 OH-Wert und Inflammationswerte CRP, Leukozyten, IL2, IL4, IL6, IL8, IL10, IL17a und Interferon- γ

3.3.2.1 Vergleich der Inflammationswerte CRP, Leukozyten, IL2, IL4, IL6, IL8, IL10, IL17a und Interferon- γ in den Hydrierungsgruppen

Basierend auf vorangegangenen Analysen anderer Forschungsarbeiten, hatten wir die Hypothese, dass eine chronische Überwässerung z.B. durch die Transmission bakterieller Toxine oder gar der Pathogene selbst zu einer Steigerung der chronischen Inflammationsreaktion bei Dialysepatienten führen würde (31, 102-104). Zunächst führten wir daher zwischen den Patientengruppen mit dem normalhydrierten und den überwässerten Fällen eine Analyse hinsichtlich eventuell bestehenden Differenzen der bereits in Kapitel 1.3.3. vorgestellten Inflammationsparametern im Blut durch (s. Tabelle 9). Das normalhydrierte Kollektiv wies hierbei numerisch vergleichbare mediane Werte bezüglich der Leukozytenzahl, des CRP, des IL2, des IL4, des IL17a und des Interferon- γ auf. Signifikante Unterschiede fanden sich hierbei nicht. Die Parameter IL6, IL8 und IL10 kamen in gesteigerten Werten bei den überwässerten Patienten vor, allerdings waren auch hier die Unterschiede nicht signifikant. Somit fanden wir im Rahmen dieser statistischen Aufarbeitung unseres Kollektivs keine unterstützenden Daten für unsere eingangs aufgestellte Hypothese.

Tabelle 9: Inflammationswerte im Blut (unterteilt nach Hydrierungsgruppe)

| Parameter | Gesamt(n=60) | NH(n=16) | OH(n=44) | p-Wert |
|---------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------|
| Leukozyten in G/l | 7,37(5,94-8,70) | 7,72(6,06-8,84) | 7,11(5,87-8,69) | 0,285 |
| CRP in mg/l | 5,30(2,10-11,60) | 7,40(2,73-8,98) | 4,20(1,70-11,83) | 0,493 |
| IL2 in pg/ml # | 501,22 +/- 342,72 | 595,44 +/- 393,54 | 465,89 +/- 319,91 | 0,215 |
| IL4 in pg/ml # | 138,14(84,44-222,28) | 149,75(32,47-315,67) | 134,72(88,42-208,12) | 0,784 |
| IL6 in pg/ml # | 4,21(2,19-8,02) | 4,07(1,82-6,54) | 4,22(2,28-9,32) | 0,625 |
| IL8 in pg/ml # | 15,53(10,49-20,75) | 13,32(9,65-27,72) | 15,67(11,75-20,33) | 0,865 |
| IL10 in pg/ml # | 341,27 (162,51-581,30) | 343,19(156,58-549,48) | 338,16(164,59-584,29) | 0,925 |
| IL17a in pg/ml # | 1266,11 +/- 874,16 | 1373,94 +/- 999,40 | 1225,68 +/- 832,69 | 0,580 |
| Interferon- γ in pg/ml # | 2558,01 (1745,44-4841,58) | 3016,55 (1745,44-5114,27) | 2423,30 (1620,17-4761,52) | 0,241 |

Abkürzungen: CRP, C-Reaktives-Protein; IL, Interleukin; NH, Normohydrated-Gruppe; OH, Overhydrated-Gruppe.

Eingesetzte Tests: Student's t-Test für unverbundene Stichproben, Angabe MW +/- SD; Mann-Whitney-U-Test, Angabe Median (IQR); * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,0001. # fehlende Werte: IL2, 5 fehlende Werte (n gesamt= 60); IL4, 5 fehlende Werte (n gesamt= 60); IL6, 3 fehlende Werte (n gesamt= 62); IL8, 5 fehlende Werte (n gesamt= 60); IL10, 5 fehlende Werte (n gesamt= 60); IL17a, 5 fehlende Werte (n gesamt= 60); Interferon- γ , 5 fehlende Werte (n gesamt= 60).

3.3.2.2 Korrelation zwischen OH-Wert und den Inflammationswerten CRP, Leukozyten, IL2, IL4, IL6, IL8, IL10, IL17a und Interferon- γ innerhalb der Hydrierungsgruppen

Da bei der unter 3.3.2.1. beschriebene Analyse durch die dichotome Analyse allerdings Unterschiede bzw. relevante Zusammenhänge verkannt bleiben können, führten wir im nächsten Schritt Korrelationsanalysen zwischen dem BCM-bestimmten OH-Wert, welcher ein Maß für das extrazellulär angesammelte überschüssige Flüssigkeitsvolumen darstellt, und den laborchemisch bestimmten Inflammationswerten der Dialysepatienten durch. Hierbei fanden die Korrelationsberechnungen innerhalb der einzelnen Hydrierungsgruppen, NH- und OH-Gruppe, getrennt statt, um mögliche statistische Zusammenhänge der jeweiligen Gruppe zuordnen zu können.

Innerhalb der Gesamten Kohorte zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang der Inflammationsparameter mit dem Hydrierungsstatus (Daten nicht gezeigt).

Tabelle 10 gibt die Korrelationsuntersuchung zwischen den laborchemisch bestimmten Inflammationsparametern und dem OH-Wert binnen der überwässerten Dialysepatienten wieder. Die Korrelationskoeffizienten verfügten mit Werten von $(-0,200) < R < 0,300$ über einen kleinen bis mittleren Effekt, allerdings konnten wir hier anhand p-Werten von weit über 0,05 keine signifikanten Resultate feststellen.

Tabelle 10: Korrelation zwischen OH-Wert und Inflammationsparametern im Blut innerhalb der Overhydrated-Gruppe

| Parameter | N | OH-Wert →KK R | p-Wert |
|-------------------------|----|---------------|--------|
| LogLeukozyten | 44 | - 0,150 | 0,330 |
| LogCRP | 44 | 0,115 | 0,458 |
| IL2 | 40 | - 0,012 | 0,940 |
| LogIL4 | 37 | 0,045 | 0,793 |
| LogIL6 | 41 | 0,023 | 0,888 |
| LogIL8 | 40 | 0,227 | 0,160 |
| LogIL10 | 40 | - 0,162 | 0,317 |
| IL17a | 40 | - 0,169 | 0,297 |
| LogInterferon- γ | 40 | 0,078 | 0,634 |

Abkürzungen: Log, Logarithmierung; CRP, C-Reaktives-Protein; IL, Interleukin; OH, Overhydration/Überwässerung; KK , Korrelationskoeffizient. Eingesetzter Test: Pearson-Korrelation; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,0001$. # fehlende Werte: IL2, 4 fehlende Werte; LogIL4, 7 fehlende Werte; LogIL6, 3 fehlende Werte; LogIL8, 4 fehlende Werte; LogIL10, 4 fehlende Werte; LogIL17a, 4 fehlende Werte; LogInterferon- γ , 4 fehlende Werte.

Tabelle 11: Korrelation zwischen OH-Wert und Inflammationsparametern im Blut innerhalb der Normohydrated-Gruppe

| Parameter | N | OH →KK R | p-Wert |
|-------------------------|----|----------|---------|
| LogLeukozyten | 16 | - 0,346 | 0,189 |
| LogCRP | 16 | 0,306 | 0,249 |
| IL2 | 15 | 0,087 | 0,758 |
| LogIL4 | 12 | - 0,127 | 0,694 |
| LogIL6 | 15 | 0,055 | 0,847 |
| LogIL8 | 15 | 0,422 | 0,117 |
| LogIL10 | 15 | 0,309 | 0,263 |
| IL17a | 15 | 0,550 | 0,034 * |
| LogInterferon- γ | 15 | 0,439 | 0,102 |

Abkürzungen: Log, Logarithmierung; CRP, C-Reaktives-Protein; IL, Interleukin; OH, Overhydration/Überwässerung; KK , Korrelationskoeffizient. Eingesetzter Test: Pearson-Korrelation; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,0001.

Im Anschluss wurde die Relation zwischen dem OH-Wert und den Parametern bezüglich der laborchemischen evaluierten Inflammation binnen des normalhydrierten Dialysepatientenkollektivs analysiert. Tabelle 11 stellt diesbezüglich die Korrelationsberechnungen hinsichtlich der Inflammationswerte im Blut dar. Innerhalb der NH-Gruppe wurde dabei ein signifikant positiver linearer Zusammenhang zwischen dem OH- und IL17a-Wert aufgedeckt (p-Wert= 0,034; R= 0,550; s. Abbildung 8). Mit einem Korrelationskoeffizienten $R > 0,500$ wird hierbei ein großer Effekt im Sinne einer starken Korrelation aufgezeigt. Da es sich um eine explorative Analyse handelte wurde nicht für multiples Testen adjustiert. Die anderen laborchemisch bestimmten Inflammationsparameter korrelierten nicht signifikant mit dem BCM-erhobenen OH-Wert (s. Tabelle 11).

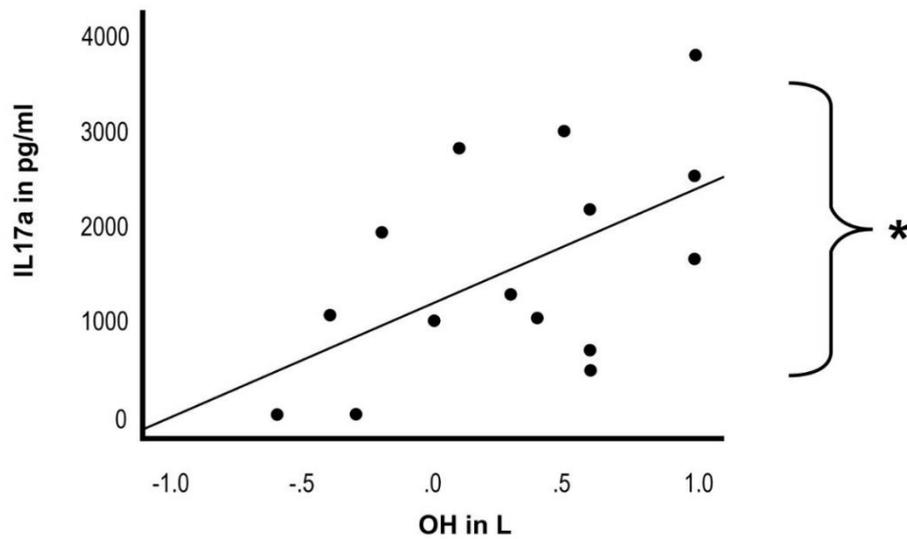


Abbildung 8: Signifikante Korrelation zwischen OH- und IL17a-Wert innerhalb der Normhydrated-Gruppe

Punktdiagramm: Korrelationsberechnung zwischen OH- und IL17a-Werten innerhalb der Normhydrated-Gruppe, Abkürzungen: IL, Interleukin; OH, Overhydration/Überwässerung. Eingesetzter Test: Pearson-Korrelation. *
 $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,0001$.

3.3.3 OH-Wert und retrospektive Hospitalisierung und Infektion

3.3.3.1 Vergleich der retrospektiven Hospitalisierungs- und Infektionsrate in den Hydrierungsgruppen

Trotz einer fehlenden Assoziation zwischen dem Hydrierungszustand und den Inflammationswerten im Blut untersuchten wir im Folgenden, inwiefern eine Überwässerung mit gesteigerter allgemeiner und infektbedingter Hospitalisierung in den letzten 24 Monaten zusammenhängen würde. Wir gingen davon aus, dass die überwässerte Patientengruppe über eine höhere allgemeine sowie infektbedingte Hospitalisierungsrate verfügen würde. Zwar ergab die bereits oben beschriebenen Berechnungen keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den Hydrierungsgruppen hinsichtlich der laborchemischen Inflammationsparameter, dennoch erschien es denkbar, dass die durch Überhydrierung verursachten Störungen der Immunität durch einfache Messung der Inflammationsparameter zu einem vordefinierten Zeitpunkt schlichtweg verpasst werden, beispielsweise im Rahmen natürlicher Schwankungen der chronischen Inflammationsparameter, die einen bestehenden Zusammenhang maskieren könnten. Demnach könnte eine signifikante Beziehung zwischen dem Hydrierungsstatus und der Hospitalisierungsfrequenz innerhalb von 24 Monaten vor Studienbeginn bestehen. Ähnlich der oben beschriebenen Analyse, konnten wir jedoch hierbei keine statistisch signifikanten Differenzen zwischen den Hydrierungsgruppen feststellen (s. Tabelle 12). Interessanterweise ist hier jedoch eine gesteigerte, unspezifische Krankenhausaufenthaltsdauer des überwässerten Kollektivs erwähnenswert (Kumulierte Tage (Hospitalisierung der letzten 24 Monaten): OH-Gruppe= 15,00 Tage (7,00-35,00 Tage), NH-Gruppe= 8,00 Tage (0,50-15,00 Tage), $p= 0,060$), was einen Hinweis hinsichtlich schwerwiegender Krankenseinweisungsursachen bzw. -verläufe und somit einer höheren Morbidität der überwässerten Patienten liefern könnte.

Tabelle 12: Infektion/Inflammation in medizinischer Vorgeschichte (letzte 24 Monate, unterteilt nach Hydrierungsgruppe)

| Parameter | Gesamt(n=60) | NH(n=16) | OH(n=44) | p-Wert |
|---|-------------------|------------------|-------------------|--------|
| Anzahl Hospitalisation der letzten 24 Monate | 2,00(1,00-4,00) | 1,50(0,25-3,75) | 2,00(1,00-5,00) | 0,145 |
| KT(Hospitalisation der letzten 24 Monate) | 12,00(3,50-25,00) | 8,00(0,50-15,00) | 15,00(7,00-35,00) | 0,060 |
| Anzahl Hospitalisation aufgrund Infektion der letzten 24 Monate | 0,00(0,00-1,00) | 0,00(0,00-1,00) | 0,00(0,00-1,00) | 0,323 |
| KT(Hospitalisation aufgrund Infektion der letzten 24 Monate) | 0,00(0,00-7,50) | 0,00(0,00-6,75) | 0,00(0,00-8,00) | 0,381 |

Abkürzungen: DP, Dialysepflichtigkeit; KT, Kumulative Tage; NH, Normohydrated-Gruppe; OH, Overhydrated-Gruppe.
Eingesetzte Tests: Mann-Whitney-U-Test, Angabe Median (IQR); * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,0001.

3.3.3.2 Korrelation zwischen OH-Wert und der retrospektiven Hospitalisierungs- und Infektionsrate innerhalb der Hydrierungsgruppen

In Analogie zu den chronischen Inflammation durchgeführten Analysen wurde weiterhin analysiert, inwiefern Korrelationen zwischen dem Hydrierungsstatus und der Hospitalisierungsdauer innerhalb der normal- und hyperhydrierten Gruppe bestehen. Im Bezug zur medizinischen Vorgeschichte hinsichtlich der unspezifischen als auch infekt- und inflammationsverursachten Hospitalisierung der letzten 24 Monate auf der einen Seite und dem OH-Wert auf der anderen Seite, konnten wir durchgängig positive Korrelationskoeffizienten beobachten, die einen Hinweis auf ein erhöhtes Hospitalisierungs- und Infektionsaufkommen bei steigenden OH-Werten liefern könnten. Dieser Effekt scheint v.a. hinsichtlich der Infektionsrate in der überwässerten Gruppe etwas ausgeprägter zu sein als im normalhydrierten Kollektiv, da die Korrelationskoeffizienten der ersten Gruppe höhere Werte aufwiesen (OH-Gruppe: R zumeist $> 0,200$). Allerdings verfügten die in diesem Kapitel aufgeführten Korrelationsberechnungen weder im überwässerten noch im normalhydrierten Kollektiv über statistisch signifikante Ergebnisse (s. Tabelle 13 und 14).

Tabelle 13: Korrelation zwischen OH-Wert und Parametern bezüglich Infektion/Inflammation in medizinischer Vorgeschichte innerhalb der Overhydrated-Gruppe

| Parameter | N | OH → KK R | p-Wert |
|--|----|-----------|--------|
| Anzahl Hospitalisierung der letzten 24 Monate | 44 | 0,112 | 0,488 |
| KT(Hospitalisierung der letzten 24 Monate) | 44 | 0,215 | 0,172 |
| Anzahl Hospitalisierung aufgrund Infektion der letzten 24 Monate | 44 | 0,205 | 0,192 |
| KT(Hospitalisierung aufgrund Infektion der letzten 24 Monate) | 44 | 0,244 | 0,119 |

Abkürzungen: KT, Kumulative Tage; OH, Overhydration/Überwässerung; KK, Korrelationskoeffizient. Eingesetzter Test: Spearman-Korrelation; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,0001.

Tabelle 14: Korrelation zwischen OH-Wert und Parametern bezüglich Infektion/Inflammation in medizinischer Vorgeschichte innerhalb der Normohydrated-Gruppe

| Parameter | N | OH → KK R | p-Wert |
|--|----|-----------|--------|
| Anzahl Hospitalisierung der letzten 24 Monate | 16 | 0,128 | 0,636 |
| KT(Hospitalisierung der letzten 24 Monate) | 16 | 0,222 | 0,408 |
| Anzahl Hospitalisierung aufgrund Infektion der letzten 24 Monate | 16 | 0,191 | 0,478 |
| KT(Hospitalisierung aufgrund Infektion der letzten 24 Monate) | 16 | 0,140 | 0,604 |

Abkürzungen: KT, Kumulative Tage; OH, Overhydration/Überwässerung; KK, Korrelationskoeffizient. Eingesetzter Test: Spearman-Korrelation; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,0001.

Abschließend lässt sich in diesem Ergebnisteil, der sich mit der Beziehung zwischen dem Hydrierungsstatus und der Inflammation auseinandersetzt, zusammenfassen, dass keine signifikanten Differenzen zwischen den über- und normalhydrierten Dialysepatienten hinsichtlich der hier erhobenen Inflammationswerte herausgefunden werden konnten. Bezüglich der Korrelationsanalyse zwischen dem OH-Wert und den Inflammationsparametern konnte ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen dem OH- und dem IL17a-Wert innerhalb des normalhydrierten Kollektivs beobachtet werden. Innerhalb der überwässerten Patientengruppe konnten keine signifikanten Relationen zwischen OH und den laborchemischen Inflammationswerten evaluiert werden. Im Hinblick auf die retrospektive Hospitalisierungs- und Infektionsrate der letzten 24 Monate wiesen die überwässerten Patienten einen Trend zu einer erhöhten unspezifischen Krankenhausaufenthaltsdauer als die normalhydrierten Patienten auf. In Korrelationsuntersuchungen zwischen OH und der Parameter bezüglich der retrospektiven Hospitalisierung- und Infektion konnten weder im normal- noch im überhydrierten Kollektiv signifikante Zusammenhänge herausgearbeitet werden.

3.4 Korrelation zwischen dem Fett- und Muskelgewebsanteil und klinischen sowie inflammationspezifischen Parametern

3.4.1 Korrelation zwischen FTI bzw. LTI und demographischen, dialysespezifischen, klinischen und BCM-spezifischen Parametern

Im Folgenden werden zunächst die Analysen bezüglich des BCM-bestimmten FTI-Wertes unseres Dialysekollektivs vorgestellt. Der FTI stellt die Fettmasse dar, die, ähnlich des BMI-Wertes, auf die jeweilige Körpergröße normiert wurde.

Aufgrund einer erhöhten Bettlägerigkeit im Rahmen der zeitaufwendigen Dialysesitzungen sowie einer oftmals ausgeprägten Multimorbidität und der gehäuft vorkommenden Vorerkrankungen im Bezug zum metabolischen Syndrom können Dialysepatienten im Allgemeinen eine erhöhte Prävalenz hinsichtlich eines gesteigerten Körperfettanteils verfügen (210, 211). Auf der anderen Seite können veränderte metabolische Zustände bezüglich des urämischen und inflammatorischen Milieus zu einem Befund des PEW führen, der in seiner Maximalform eine ausgeprägte Kachexie in diesem Patientenkollektiv herbeiführen kann (65-67).

Wir untersuchten im ersten Schritt die Zusammenhänge zwischen dem Körperfettanteil und verschiedener dialysespezifischer, klinischer und allgemeiner laborchemischer Parameter, wobei der Körperfettanteil hierbei durch den FTI-Wert wiedergegeben wird.

In Tabelle 15 werden Korrelationsanalysen zwischen FTI und einiger Variablen bezüglich der Epidemiologie, des Dialysestatus und verschiedener klinisch bestimmter Messungen dargestellt. Hierbei konnten wir auf der einen Seite signifikant positive Zusammenhänge zwischen FTI und BMI ($R= 0,698$; $p < 0,001$), dem prädialytischen Gewicht ($R= 0,568$; $p < 0,001$) sowie den Serum-Triacylglyceriden (TAG, $R= 0,297$; $p= 0,022$) und auf der anderen Seite signifikant negative Relationen zwischen FTI und dem diastolischen Blutdruck (BDdiast., $R= -0,256$; $p= 0,049$), dem mittleren arteriellen Blutdruck (MAP, $R= -0,302$; $p= 0,019$), der Dialyseeffizienz, die durch den Kt/V-Wert ($R= -0,269$; $p= 0,038$) dargestellt wird, dem Muskelmassenanteil, der durch den LTI-Wert ($R= -0,634$; $p < 0,001$) ausgedrückt wird sowie dem Serum-Albumin ($R= -0,299$; $p= 0,020$) evaluieren (s. Tabelle 15 und Abbildung 9). Mit Korrelationskoeffizienten von $R > |0,600|$ ist die Beziehung zwischen FTI und BMI sowie LTI besonders stark ausgeprägt.

Tabelle 15: Korrelation zwischen FTI und dialysespezifischen, klinischen und allgemeinen laborchemischen Parametern

| Parameter | N | FTI → KK R | p-Wert |
|----------------------|----|------------|----------|
| Alter | 60 | 0,062 | 0,635 |
| Prädialyt. Gewicht | 60 | 0,568 | 0,000*** |
| BMI | 60 | 0,698 | 0,000*** |
| BDsyst. | 60 | - 0,182 | 0,164 |
| BDdiast. | 60 | - 0,256 | 0,049* |
| MAP | 60 | - 0,302 | 0,019* |
| LogAktuelle DP | 60 | - 0,010 | 0,939 |
| Restdiurese | 60 | 0,011 | 0,931 |
| UF | 60 | - 0,077 | 0,558 |
| UFR | 60 | 0,053 | 0,686 |
| Kt/V | 60 | - 0,269 | 0,038* |
| OH | 60 | - 0,192 | 0,142 |
| LogLTI | 60 | - 0,634 | 0,000*** |
| Krea | 60 | - 0,153 | 0,242 |
| Albumin | 60 | - 0,299 | 0,020* |
| Phosphat | 60 | - 0,088 | 0,506 |
| Ca2+gesamt | 60 | - 0,172 | 0,190 |
| Hast | 60 | - 0,208 | 0,111 |
| LogCholesteringesamt | 60 | 0,192 | 0,146 |
| LogTAG | 60 | 0,297 | 0,022* |
| LDL | 60 | 0,132 | 0,318 |
| LogHDL | 60 | - 0,255 | 0,051 |

Abkürzungen: Log, Logarithmierung; Prädialyt., Prädialytisch; BMI, Body-Mass-Index; BDsyst., systolischer Blutdruck; BDdiast., diastolischer Blutdruck; MAP, mittlerer arterieller Druck; DP, Dialysepflichtigkeit; UF, Ultrafiltration; UFR, Ultrafiltrationsrate; Kt/V, Dialyse-Effektivität; OH (in l), Overhydration/Überwässerung; FTI, Fat-Tissue-Index; LTI, Lean-Tissue-Index; Krea, Kreatinin; Hast, Harnstoff; Kalium; Ca2+gesamt, Gesamtkalzium; HDL, High-Density-Lipoprotein; LDL, Low-Density-Lipoprotein; TAG, Triacylglycerid; KK, Korrelationskoeffizient. Eingesetzte Tests: Pearson-Korrelation für normalverteilte Variablen. Spearman-Korrelation für nichtnormalverteilte Variablen; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,0001.

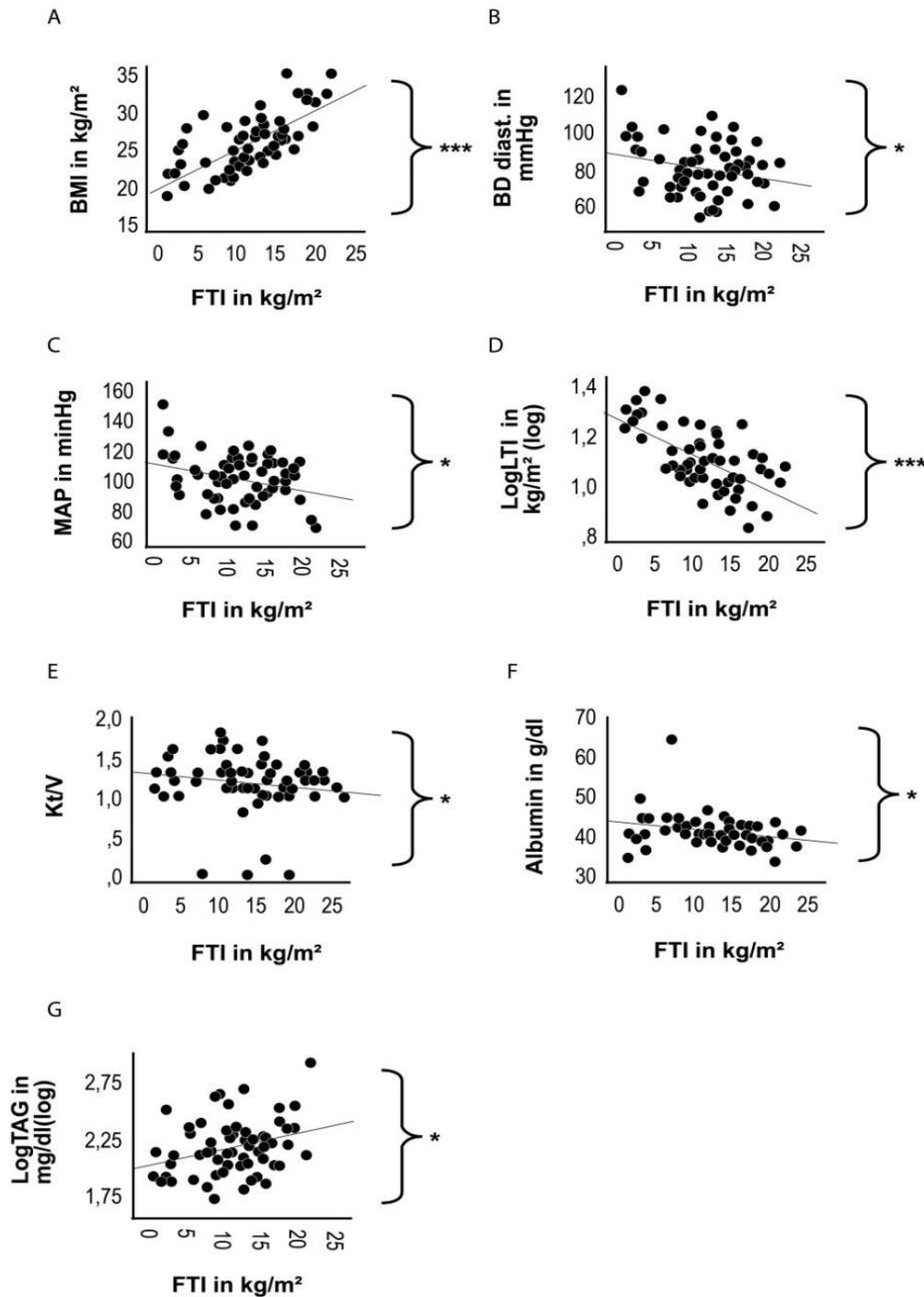


Abbildung 9: Signifikante Korrelationen zwischen FTI und dialysespezifischen, klinischen und allgemeinen laborchemischen Parametern A Punktdiagramm: Pearson-Korrelation zwischen BMI und FTI. B Punktdiagramm: Pearson-Korrelation zwischen BDdiast. und FTI. C Punktdiagramm: Pearson-Korrelation zwischen MAP und FTI. D Punktdiagramm: Pearson-Korrelation zwischen LogLTI und FTI. E Punktdiagramm: Spearman-Korrelation zwischen Kt/V und FTI. F Punktdiagramm: Spearman-Korrelation zwischen Albumin und FTI. G Punktdiagramm: Pearson-Korrelation zwischen LogTAG und FTI. Abkürzungen: KK, Korrelationskoeffizient; Log, Logarithmierung; FTI, Fat-Tissue-Index; BMI, Body-Mass-Index; BDdiast., diastolischer Blutdruck; MAP, arterieller Mitteldruck; LTI, Lean-Tissue-Index; Kt/V, Dialyse-Effektivität; TAG, Triacylglycerid. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,0001$.

Im weiteren Verlauf werden die Korrelationsberechnungen zwischen dem BCM-gemessenen LTI-Wert und verschiedenen Parametern innerhalb unserer Dialysepatienten vorgestellt. Der LTI gibt den Magergewebsmassenanteil, im engeren Sinn den Muskelmassenanteil, wieder, der ebenfalls wie der BMI und FTI auf die jeweilige Körpergröße des Patienten normiert wird. Im Allgemeinen können verschiedene Umstände der Dialysepatienten zu einer Reduktion der Muskelmasse führen. Zum einen spielt hier die physiologische altersbedingte Verringerung der Muskelmasse eine Rolle, da Dialysepatienten meist erst in einem höheren Alter dialysepflichtig werden (3, 212). Zum anderen nehmen auch hier die gesteigerte Bettlägerigkeit, zum Beispiel im Rahmen der häufig stattfindenden Dialysesitzungen, und darüberhinaus das PEW zentrale Stellenwerte ein. Neben der Abnahme der Fettmasse, kann die Reduktion des Muskelmassenanteils eine zusätzliche Folge des PEW sein (213, 214). Das PEW ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (215, 216), wobei die Mortalitätsrate bei Dialysepatienten häufig mit Inflammationsreaktionen in Verbindung zu stehen scheinen (21, 25, 79, 217). Inwieweit die Reduktion der Muskelmasse hierbei involviert ist, ist noch nicht geklärt worden.

Wir analysierten, ähnlich wie weiter oben anhand des FTI-Wertes dargestellt, im ersten Schritt die Zusammenhänge zwischen dem Muskelmassenanteil, der durch den LTI-Wert repräsentiert wird, und verschiedener dialysespezifischer, klinischer und allgemeiner laborchemischer Variablen.

Tabelle 16 gibt die diesbezüglichen Korrelationsergebnisse wieder. Lediglich drei Parameter standen mit LTI in einem signifikanten Zusammenhang (s. Tabelle 16, s. Abbildung 10): LTI korrelierte stark negativ, wie auch weiter oben bereits aufgezeigt, mit dem Körperfettmassenanteil, der durch den FTI-Wert widerspiegelt wird ($R = -0,634$; $p < 0,001$). Zwar konnten wir, wie vorher beschrieben, einen signifikant positiven Zusammenhang zwischen FTI und BMI untersuchen, jedoch interessanterweise keine signifikante Relation zwischen dem LTI- und dem BMI-Wert beobachten ($R = 0,087$; $p = 0,509$). Desweiteren fiel eine positive Korrelation zwischen LTI und dem Serum-Albumin ($R = 0,316$; $p = 0,014$) und dem Serum-Harnstoff (HST, $R = 0,273$; $p = 0,035$) auf. Zeigt sich bei Patienten mit zunehmenden Alter gehäuft eine physiologische relevante Muskelreduktion, konnte dieses Phänomen in unserem Patientenkollektiv nicht aufgezeigt werden. Zwar korrelierte hier LTI negativ mit dem Alter, allerdings nicht statistisch signifikant ($R = -0,184$; $p = 0,160$).

Tabelle 16: Korrelation zwischen LTI und dialysespezifischen, klinischen und allgemeinen laborchemischen Parametern

| Parameter | N | LogLTI → KK R | p-Wert |
|----------------------|----|---------------|----------|
| Alter | 60 | - 0,184 | 0,160 |
| Prädialyt. Gewicht | 60 | 0,089 | 0,501 |
| BMI | 60 | 0,087 | 0,509 |
| BDsyst. | 60 | 0,010 | 0,937 |
| BDdiast. | 60 | 0,227 | 0,081 |
| MAP | 60 | 0,143 | 0,277 |
| LogAktuelle DP | 60 | 0,041 | 0,754 |
| Restdiurese | 60 | 0,112 | 0,395 |
| UF | 60 | 0,092 | 0,485 |
| UFR | 60 | 0,015 | 0,908 |
| Kt/V | 60 | 0,015 | 0,908 |
| OH | 60 | - 0,059 | 0,654 |
| FTI | 60 | - 0,634 | 0,000*** |
| Krea | 60 | 0,243 | 0,061 |
| Albumin | 60 | 0,316 | 0,014* |
| Phosphat | 60 | 0,027 | 0,837 |
| Ca2+gesamt | 60 | 0,093 | 0,478 |
| Hast | 60 | 0,273 | 0,035* |
| LogCholesteringesamt | 60 | - 0,049 | 0,714 |
| LogTAG | 60 | 0,109 | 0,411 |
| LDL | 60 | - 0,066 | 0,620 |
| LogHDL | 60 | - 0,119 | 0,371 |

Abkürzungen: Log, Logarithmierung; Prädialyt., Prädialytisch; BMI, Body-Mass-Index; BDsyst., systolischer Blutdruck; BDdiast., diastolischer Blutdruck; MAP, mittlerer arterieller Druck; DP, Dialysepflichtigkeit; UF, Ultrafiltration; UFR, Ultrafiltrationsrate; Kt/V, Dialyse-Effektivität; OH (in l), Overhydration/Überwässerung; LTI, Lean-Tissue-Index; FTI, Fat-Tissue-Index; Krea, Kreatinin; Hast, Harnstoff; Kalium; Ca2+gesamt, Gesamtkalzium; HDL, High-Density-Lipoprotein; LDL, Low-Density-Lipoprotein; TAG, Triacylglycerid; KK, Korrelationskoeffizient. Eingesetzte Tests: Pearson-Korrelation für normalverteilte Variablen. Spearman-Korrelation für nichtnormalverteilte Variablen; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,0001.

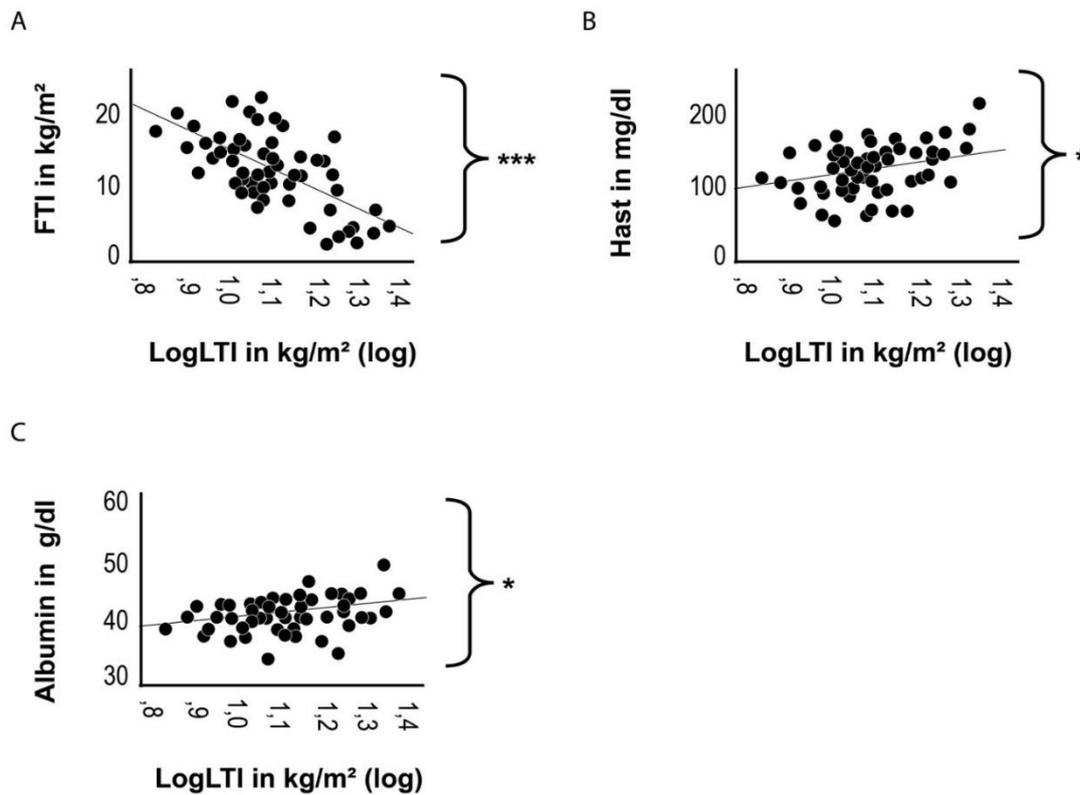


Abbildung 10: Signifikante Korrelationen zwischen LTI und dialysespezifischen, klinischen und allgemeinen laborchemischen Parametern **A** Punktdiagramm: Pearson-Korrelation zwischen FTI und LogLT. **B** Punktdiagramm: Pearson-Korrelation zwischen Hast und LogLTI. **C** Punktdiagramm: Spearman-Korrelation zwischen Albumin und LogLTI. Abkürzungen: KK, Korrelationskoeffizient; Log, Logarithmierung; LTI, Lean-Tissue-Index; FTI, Fat-Tissue-Index; Hast, Harnstoff. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,0001$.

In der Summe konnten wir in diesem Ergebnisteil folgende signifikante Zusammenhänge unter unseren Dialysepatienten beobachten: Zum einen korrelierte der Fettgewebsanteil positiv mit dem BMI, dem prädialytisch gemessenen Körpergewicht und den Serum- Fettsäuren (TAG). Zum anderen konnten wir negative Zusammenhänge zwischen dem Fettgewebsanteil und dem Muskelgewebsanteil, dem diastolischen Blutdruck, dem mittleren arteriellen Blutdruck, dem Serum-Albumin und der Dialyse-Effektivität, die durch den Kt/V-Wert beschrieben wird, eruieren. Im Hinblick auf den Muskelgewebsanteil konnten wir signifikant positive Korrelationen zum Serum-Albumin und -Harnstoff sowie eine signifikant negativ Beziehung zum Fettgewebsanteil aufdecken. Mit Korrelationskoeffizienten von $R > |0,600|$ waren die Zusammenhänge zwischen Fettgewebsanteil und BMI als auch zwischen Fett- und Muskelgewebsanteil besonders markant.

3.4.2 Korrelation zwischen FTI bzw. LTI und kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten

In verschiedenen Studien konnte bereits die Ursache der erhöhten Mortalitätsrate von Dialysepatienten aufgrund einer hier häufig vorkommenden kardiovaskulären Morbidität festgestellt werden. In welchem Ausmaß der Fett- bzw. Muskelgewebsanteil eine positive oder negative Assoziation zu den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und verschiedener Komorbiditäten aufrechterhält, konnte in vorigen Forschungsarbeiten nicht abschließend geklärt werden.

Wir analysierten daher im nächsten Schritt die Beziehung zwischen den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und FTI bzw. LTI.

In diesem Zusammenhang zeigte sich eine signifikant positive Korrelation zwischen dem FTI-Wert und dem Übergewicht ($R= 0,260$; $p= 0,045$) sowie dem Nikotinkonsum ($R= 0,284$; $p= 0,028$). Die Korrelationsanalyse zwischen FTI und der Summenanzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren ergab ein grenzwertig signifikantes Ergebnis ($R= 0,254$; $p= 0,050$) (s. Tabelle 17).

Tabelle 17: Korrelation zwischen FTI und kardiovaskulären Risikofaktoren

| KV-Risikofaktoren | N | FTI → Eta-Koeffizient R / KK R | p-Wert |
|------------------------------|----|--------------------------------|--------|
| Männliches Geschlecht | 60 | 0,036 | 0,784 |
| Hypertonie | 60 | 0,041 | 0,755 |
| DM | 60 | 0,181 | 0,167 |
| KV-KH | 60 | 0,103 | 0,434 |
| Übergewicht | 60 | 0,260 | 0,045* |
| Hypercholesterinämie | 60 | 0,124 | 0,344 |
| Nikotin | 60 | 0,284 | 0,028* |
| Anzahl der KV-Risikofaktoren | 60 | 0,254 | 0,050 |

Abkürzungen: KK, Korrelationskoeffizient; KV, Kardiovaskulär; KH, Krankheit; DM, Diabetes mellitus; FTI, Fat-Tissue-Index. Übergewicht: BMI > 25 kg/m². Eingesetzte Tests: Eta-Korrelation; Spearman-Korrelation; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,0001.

Der LTI-Wert wies im vorliegenden Dialysekollektiv keine signifikanten Relationen zu den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren auf (s. Tabelle 18). Das männliche Geschlecht zeigte hier allerdings eine Tendenz zur signifikanten Korrelation hinsichtlich des Muskelmassenanteils ($R = 0,254$; $p = 0,050$).

Tabelle 18: Korrelation zwischen LTI und kardiovaskulären Risikofaktoren

| KV-Risikofaktoren | N | LTI → Eta-Koeffizient R / KK R | p-Wert |
|--------------------------|----|--------------------------------|--------|
| Männliches Geschlecht | 60 | 0,254 | 0,050 |
| Hypertonie | 60 | 0,000 | 0,996 |
| DM | 60 | 0,112 | 0,394 |
| KV-KH | 60 | 0,174 | 0,184 |
| Übergewicht | 60 | 0,086 | 0,514 |
| Hypercholesterinämie | 60 | 0,061 | 0,644 |
| Nikotin | 60 | 0,191 | 0,143 |
| Anzahl KV-Risikofaktoren | 60 | -0,114 | 0,385 |

Abkürzungen: KK Korrelationskoeffizient; KV, Kardiovaskulär; KH, Krankheit; DM, Diabetes mellitus; LTI, Lean-Tissue-Index. Übergewicht: BMI > 25 kg/m². Eingesetzte Tests: Eta-Korrelation; Spearman-Korrelation; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,0001.

Dialysepatienten verfügen aufgrund ihres meist höheren Lebensalters und ihrer nephrologischen Grund- sowie Folgeerkrankungen über eine multiple Komorbidität, die wiederum in Assoziation mit einer erhöhten Mortalität zu stehen scheint (218-220). In verschiedenen Studien konnte eine positive Korrelation zwischen dem PEW und dem Vorkommen von unterschiedlichen Komorbiditäten beobachtet werden (221, 222). Wir untersuchten daher im Folgenden, inwiefern der Fett- und der Muskelgewebsanteil unabhängig voneinander mit verschiedenen erhobenen Komorbiditäten in Zusammenhang standen.

Tabelle 19 und 20 geben die Korrelationsberechnungen zwischen dem FTI- und LTI-Wert auf der einen Seite und einigen erhobenen Komorbiditäten auf der anderen Seite wieder. Bis auf eine tendenzielle positive Signifikanz zwischen FTI und der Herzinsuffizienz ($R= 0,234$; $p= 0,072$), konnten unterdies keine signifikanten Beziehungen hinsichtlich des Fett- und Muskelgewebsanteils und der hier aufgeführten Nebendiagnosen aufgedeckt werden. Auf ähnlicher Weise konnten wir keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl an den hier aufgeführten Komorbiditäten und FTI bzw. LTI evaluieren (s. Tabelle 19 und 20).

Tabelle 19: Korrelation zwischen FTI und Komorbiditäten

| Komorbidität | N | FTI → Eta-Koeffizient R / KK R | p-Wert |
|-----------------------|----|--------------------------------|--------|
| HI | 60 | 0,234 | 0,072 |
| PHT | 59 | 0,121 | 0,356 |
| COPD | 59 | 0,090 | 0,497 |
| Infektion | 59 | 0,172 | 0,192 |
| Neoplasie | 59 | 0,046 | 0,729 |
| GIT-KH | 59 | 0,029 | 0,830 |
| Rheumatolog.KH | 59 | 0,203 | 0,123 |
| Depression | 59 | 0,113 | 0,395 |
| Anzahl Komorbiditäten | 59 | -0,174 | 0,187 |

Abkürzungen: FTI, Fat-Tissue-Index; KK, Korrelationskoeffizient; HI, Herzinsuffizienz; PHT, Pulmonale Hypertonie; COPD, Chronic obstructive pulmonary disease; GIT-KH, Gastrointestinale Krankheit; Rheumatolog.KH, Rheumatologische Krankheit. Eingesetzter Test: Eta-Korrelation; Spearman-Korrelation; * p < 0,05; * p < 0,01; *** p < 0,0001.

Tabelle 20: Korrelation zwischen LTI und Komorbiditäten

| Komorbidität | N | LTI → Eta-Koeffizient R / KK R | p-Wert |
|-----------------------|----|--------------------------------|--------|
| HI | 60 | 0,005 | 0,969 |
| PHT | 59 | 0,211 | 0,106 |
| COPD | 59 | 0,182 | 0,169 |
| Infektion | 59 | 0,024 | 0,857 |
| Neoplasie | 59 | 0,194 | 0,142 |
| GIT-KH | 59 | 0,043 | 0,747 |
| Rheumatolog.KH | 59 | 0,030 | 0,822 |
| Depression | 59 | 0,120 | 0,365 |
| Anzahl Komorbiditäten | 59 | -0,057 | 0,666 |

Abkürzungen: LTI, Lean-Tissue-Index; KK, Korrelationskoeffizient; HI, Herzinsuffizienz; PHT, Pulmonale Hypertonie; COPD, Chronic obstructive pulmonary disease; GIT-KH, Gastrointestinale Krankheit; Rheumatolog.KH, Rheumatologische Krankheit. Eingesetzter Test: Eta-Korrelation; Spearman-Korrelation; * p < 0,05; * p < 0,01; *** p < 0,0001.

Diese Ergebnisse zusammenfassend, konnten innerhalb des hier aufgeführten Dialysekollektivs bezüglich einer Korrelationsanalyse des Fett- und Muskelgewebsanteils auf der einen Seite und den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und ausgewählter Begleiterkrankungen auf der anderen Seite folgende Erkenntnisse gezogen werden: Während der LTI-Wert ausschließlich eine zur Tendenz neigende positiv signifikante Korrelation bezüglich des männlichen Geschlechts und hinsichtlich der Komorbiditäten keine relevanten Zusammenhänge aufwies, konnten wir signifikant positive Relationen zwischen dem FTI-Wert und dem Übergewicht sowie dem Nikotinkonsum als auch eine positive Korrelation angesichts der Summenanzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren und der Begleiterkrankung Herzinsuffizienz herausarbeiten. Mit Korrelationskoeffizienten von $0,2 < R < 0,3$ verfügten die signifikanten Zusammenhänge zwischen FTI und Übergewicht bzw. Nikotinkonsum über eine moderate Effektstärke.

3.4.3 Korrelation zwischen FTI bzw. LTI und Inflammationswerten CRP, Leukozyten, IL2, IL4, IL6, IL8, IL10, IL17a, Interferon- γ und der retrospektiven Hospitalisierungs- und Infektionsrate

Der Fett- als auch der Muskelgewebsanteil können bei Dialysepatienten im Rahmen verschiedener pathologischer Zustände verringert sein, wobei hier den in Kapitel 1.3.2. beschriebenen PEW und MICS außerordentliche Stellenwerte zugeordnet werden (78, 88, 223, 224). Demnach können einerseits inflammatorische Zustände zu einer Reduktion des Fett- und Muskelgewebes führen, andererseits konnte in dieser Patientengruppe jedoch auch ein Überlebensvorteil für Patienten mit erhöhten BMI-Werten beobachtet werden, wobei hier zu berücksichtigen ist, dass die Inflammation im Allgemeinen wesentlich zur erhöhten Mortalität in dieser Patientenkohorte beizutragen scheint (22, 25, 61, 78, 88, 223-225). Inwieweit das Fett- und das Muskelgewebe mit der zur Erhöhung der Mortalität beitragenden Inflammation zusammenhängen, wurde daher im folgenden Verlauf anhand von Korrelationsanalysen bezüglich der hier erhobenen inflammatorischen Parameter untersucht.

Tabelle 21 und 22 enthalten die Ergebnisse der Korrelationsergebnisse zwischen FTI und der bereits in Kapitel 1.3.3. und 2.4. beschriebenen Entzündungsparameter, die sich zum einen aus den laborchemisch bestimmten Inflammationsparametern sowie zum anderen aus Daten hinsichtlich der Inflammations- und Infektionszustände der medizinischen Vorgeschichte zusammensetzen. Ergänzend wurde hierbei der Zusammenhang zwischen dem

Fettgewebsanteil und der unspezifischen Hospitalisierung analysiert. Die Korrelationskoeffizienten fielen in diesen Berechnungen niedrig aus ($-0,2 < R < 0,2$), was eine geringe Korrelationsstärke zwischen FTI und den hier erhobenen Inflammationsparametern vermuten lässt. Auch hierbei konnten keine signifikanten Ergebnisse oder signifikante Trends der Resultate beobachtet werden (s. Tabelle 21 und 22).

Tabelle 21: Korrelation zwischen FTI und Inflammationsparametern im Blut

| Parameter | N | FTI → KKR | p-Wert |
|-------------------------|----|-----------|--------|
| LogLeukozyten | 60 | 0,027 | 0,835 |
| LogCRP | 60 | 0,164 | 0,211 |
| IL2 | 55 | - 0,082 | 0,549 |
| LogIL4 | 49 | - 0,006 | 0,970 |
| LogIL6 | 56 | 0,092 | 0,500 |
| LogIL8 | 55 | - 0,057 | 0,677 |
| LogIL10 | 55 | - 0,094 | 0,493 |
| IL17a | 55 | 0,141 | 0,304 |
| LogInterferon- γ | 55 | - 0,014 | 0,918 |

Abkürzungen: Log, Logarithmierung; CRP, C-Reaktives-Protein; IL, Interleukin; FTI, Fat-Tissue-Index; KK, Korrelationskoeffizient. Eingesetzter Test: Pearson-Korrelation; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,0001$.

Tabelle 22: Korrelation zwischen FTI und Parametern bezüglich Infektion/Inflammation in medizinischer Vorgeschichte

| Parameter | N | FTI → KKR | p-Wert |
|--|----|-----------|--------|
| Anzahl Hospitalisierung der letzten 24 Monate | 60 | -0,057 | 0,672 |
| KT(Hospitalisierung der letzten 24 Monate) | 60 | -0,077 | 0,568 |
| Anzahl Hospitalisierung aufgrund Infektion der letzten 24 Monate | 60 | -0,144 | 0,281 |
| KT(Hospitalisierung aufgrund Infektion der letzten 24 Monate) | 60 | -0,122 | 0,360 |

Abkürzungen: KT, Kumulative Tage; FTI, Fat-Tissue-Index; KK, Korrelationskoeffizient. Eingesetzter Test: Spearman-Korrelation; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,0001$.

Im Anschluss der Korrelationsanalyse zwischen dem Fettgewebsanteil und den verschiedenen Inflammationsparametern, untersuchten wir beim vorliegenden Dialysepatientenkollektiv den Zusammenhang der Inflammationsparameter hinsichtlich des Muskelgewebsanteils bzw. des LTI-Wertes..

Bezüglich der Inflammationswerte im Blut konnten wir, ähnlich zu den zuletzt beschriebenen Ergebnisberechnungen, keine signifikante Korrelation zwischen den laborchemischen Entzündungsparametern und LTI beobachten. Im Gegenzug zu den oben genannten Berechnungen hinsichtlich des FTI, konnten hier jedoch zweimal signifikante Tendenzen einer inversen Korrelation zwischen LTI und IL6 ($R = -0,259$; $p = 0,054$) und LTI und IL17a ($R = -0,254$; $p = 0,061$) evaluiert werden (s. Tabelle 23).

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Korrelationsberechnungen zwischen FTI und den retrospektiv erhobenen Inflammations- und Hospitalisierungsparameter, konnten zwischen zuletzt genannten Variablen und LTI ausschließlich positive Korrelationskoeffizienten beobachtet werden. Ähnlich zu den Resultaten bezüglich des Fettgewebsanteils, konnten auch im Hinblick auf den Muskelmassenanteil hierbei keine statistisch signifikanten Zusammenhänge aufgedeckt werden (s. Tabelle 24).

Tabelle 23: Korrelation zwischen LTI und Inflammationsparametern im Blut

| Parameter | N | LTI → KKR | p-Wert |
|-------------------------|----|-----------|--------|
| LogLeukozyten | 60 | 0,109 | 0,408 |
| LogCRP | 60 | - 0,165 | 0,207 |
| IL2 | 55 | - 0,096 | 0,484 |
| LogIL4 | 49 | - 0,056 | 0,702 |
| LogIL6 | 56 | - 0,259 | 0,054 |
| LogIL8 | 55 | - 0,199 | 0,145 |
| LogIL10 | 55 | - 0,050 | 0,718 |
| IL17a | 55 | - 0,254 | 0,061 |
| LogInterferon- γ | 55 | - 0,101 | 0,463 |

Abkürzungen: Log, Logarithmierung; CRP, C-Reaktives-Protein; IL, Interleukin; LTI, Lean-Tissue-Index; KK , Korrelationskoeffizient. Eingesetzter Test: Pearson-Korrelation; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,0001$.

Tabelle 24: Korrelation zwischen LTI Parametern bezüglich Infektion/Inflammation in medizinischer Vorgeschichte

| Parameter | N | LTI → KK R | p-Wert |
|--|----|------------|--------|
| Anzahl Hospitalisierung der letzten 24 Monate | 60 | 0,101 | 0,455 |
| KT(Hospitalisierung der letzten 24 Monate) | 60 | 0,031 | 0,819 |
| Anzahl Hospitalisierung aufgrund Infektion der letzten 24 Monate | 60 | 0,068 | 0,610 |
| KT(Hospitalisierung aufgrund Infektion der letzten 24 Monate) | 60 | 0,013 | 0,920 |

Abkürzungen: KT, Kumulative Tage; LTI, Lean-Tissue-Index; KK, Korrelationskoeffizient. Eingesetzter Test: Spearman-Korrelation; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,0001$.

Abschließend konnten wir im letzten Ergebnisteil einen Trend zu negativen Korrelationen zwischen dem Muskelgewebsanteil und den Inflammationswerten IL6 und IL17a eruieren, welcher im Kontext der derzeitigen Erkenntnisse zum Malnutritions-Inflammationskomplex nicht überrascht. Im Bezug zur retrospektiv evaluierten Hospitalisierung aufgrund von Infektion der letzten 24 Monate und dem Muskel- sowie Fettgewebsanteil konnten wir keine signifikanten Zusammenhänge feststellen. Ebenso statistisch nicht signifikant war die Beziehung zwischen dem Fettgewebsanteil und der laborchemisch erhobenen Inflammationsparameter.

4 Diskussion

4.1 Die Beziehung zwischen der arteriellen Hypertonie und dem Hydrierungsstatus bei Dialysepatienten

In der vorliegenden Studie konnte eine signifikant erhöhte Anzahl an arterieller Hypertonie-Erkrankten unter den überwässerten Dialysepatienten im Vergleich zum normalhydrierten Dialysekollektiv festgestellt werden (NH-Gruppe= 11 (68,8%), OH-Gruppe= 42 (95,5%), p-Wert= 0,012, $r= 0,368$).

Der Zusammenhang zwischen einer Volumen- und einer Druckbelastung und das hieraus entstehende Risiko der Entwicklung von Herz-Kreislaufkrankheiten gilt im Allgemeinen als bewiesen (28-30, 226). Eine Volumenüberladung, beispielsweise im Rahmen einer Wasserretention bei dialysepflichtigen Patienten führt zu einer Erhöhung der kardialen Vor- und Nachlast (28-30). Barorezeptoren der renalen Gefäße können dies registrieren und im Verlauf zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) führen, das wiederum anhand einer anschließenden Ausschüttung des Angiotensins in eine systemische Vasokonstriktion des Organismus resultieren und hierdurch den peripheren Gefäßwiderstand und folglich den arteriellen Blutdruck erhöhen kann (28-30). Hierauf beruht die Wirkung von diuretischen Medikamenten, die oftmals v.a. bei Hypervolämie-bedingten arteriellen Hypertonien und zur Ödemausschwemmung eingesetzt werden: Durch verschiedene Beeinflussungspunkte des RAAS und des renalen Tubulus- und Sammelrohrsystems wird eine erhöhte Wasserausscheidung bewirkt, das abermalig eine Senkung des arteriellen Blutdrucks hervorbringen kann (28-30, 227).

Eine Theorie bezüglich der Hypervolämie-bedingten arteriellen Hypertonie bezieht sich auf den hydraulischen Effekt innerhalb des geschlossenen Herz-Kreislaufsystems (228): Ein erhöhtes intravasales Flüssigkeitsvolumen bewirkt aufgrund des geschlossenen kardiovaskulären Systems eine erhöhte Kompression der Herzinnenschichten, die bei Persistenz der Druckbelastung zu einer Ischämie der kardialen Innenschichten führen kann. Die beginnende Ischämie resultiert in eine vermehrte Aktivierung des sympathischen Nervensystems, das wiederum eine Vasokonstriktion begünstigt und somit in einer Art Circulus vitiosus den Blutdruck und den Druck auf die Herzinnenschichten weiter anheben kann (228).

Die Assoziation zwischen einer Flüssigkeitsüberladung und der arteriellen Hypertonie ist bei Dialysepatienten ein bekanntes klinisches Bild (48, 50, 226). Aus diesem Grund wurden in dieser Patientengruppe u.a. die aktuell gemessenen Blutdruckwerte als klinisches Zeichen zur Evaluation des Hydrierungsstatus genutzt, um prädialytisch die möglichst optimale UF einstellen zu können (48, 50).

Infolge der gestörten Nierenfunktion und der chronischen Volumenbelastung stellt sich die Blutdruckeinstellung bei Dialysepatienten schwierig dar, sodass in dieser Patientengruppe, trotz der Verwendung einer angepassten antihypertensiven Medikation, häufige unkontrollierbare Blutdrucksituationen geläufig sind (229). Diesbezüglich konnten Yilmaz et al. in ihrer Forschungsarbeit signifikant erhöhte systolische Blutdruckwerte bei Dialysepatienten mit einem erhöhten OH/ECW-Quotienten, der in überhydrierten Patienten gesteigerte Weite annimmt, beobachten (226). In einer multiplen linearen Regression verblieb der OH/ECW-Quotient als unabhängige assoziierte Variable hinsichtlich des systolischen Blutdrucks und des linksventrikulären Massenindex (LVMI) erhalten (226).

In der vorliegenden Studie konnten wir zwar im Gegensatz zu Yilmaz et al. keine signifikant erhöhten Blutdruckwerte im Querschnitt bei den überwässerten Dialysepatienten aufzeigen, jedoch im Vergleich zum normohydrierten Kollektiv eine signifikant erhöhte Anzahl an überwässerten Patienten mit einer vorbekannten arteriellen Hypertonie evaluieren. Diese Diskrepanz zwischen den Forschungsarbeiten könnte zum einen durch die oftmals beobachtete starke Variabilität des Blutdrucks, insbesondere bei einmaliger Erhebung der Blutdruckwerte, verursacht sein, und zusätzlich anhand des unterschiedlich verwendeten Parameters zur Beschreibung des Hydrierungsstatus (OH-Wert vs. OH/ECW-Quotient) hervorgerufen werden.

Zusammenfassend lässt sich hier einerseits festhalten, dass, besonders bei Dialysepatienten, die Einstellung eines angemessenen Flüssigkeitshaushaltes für die langfristige Blutdruckkontrolle einen wichtigen Stellenwert einzunehmen scheint. Andererseits sollte dies, in Anbetracht unserer Studienergebnisse, möglichst durch die Verwendung objektiver Messmethoden für die Evaluation des Hydrierungsstatus erfolgen und sich nicht durch die vordergründige Berücksichtigung von indirekten klinischen Anzeichen einer möglichen Überwässerung, wie beispielsweise der Erhebung des Blutdruckwerts, ereignen.

4.2 Der Zusammenhang zwischen dem Hydrierungsstatus und der Inflammation bei Dialysepatienten

4.2.1 Die Korrelation zwischen OH-Wert und IL17a

Hinsichtlich der zur Beginn vorgestellten Theorien, beispielsweise des Leaky-Gut-Phänomens, das eine erhöhte Inflammationsaktivität bei überwässerten Dialysepatienten aufgrund einer bakteriellen Translokation im Gastrointestinaltrakt vermutet (31), gingen wir initial davon aus, dass überwässerte Dialysepatienten über ein erhöhtes Inflammationsrisiko verfügten. Wir führten daher einen Gruppenvergleich zwischen den überwässerten und normohydrierten Patienten durch und untersuchten hier mögliche Diskrepanzen im Hinblick auf laborchemisch bestimmte Inflammationsparameter und Parameter, die die retrospektive inflammations- und infektionsbedingte Hospitalisierung der letzten 24 Monate repräsentieren. Hierbei konnten wir keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kohorten beobachten. In einem nächsten Schritt wurden Korrelationsberechnungen zwischen dem BCM-erhobenen OH-Wert, der als ein Maß für die vorhandene überschüssige extrazelluläre Flüssigkeit gilt, und den genannten Inflammationsparametern innerhalb der jeweiligen Patientengruppe durchgeführt. Diese Analyse stellte einen mittelstarken positiven linearen Zusammenhang zwischen dem OH-Wert und dem laborchemisch bestimmten IL17a binnen der normohydrierten Patienten heraus ($R=0,550$; $p=0,034$). Diese Korrelation war innerhalb des überhydrierten Patientenkollektivs nicht zu beobachten, was hinsichtlich der vermuteten positiven Beziehung zwischen Überwässerungsgrad und Inflammation zunächst ein überraschendes Ergebnis darstellte. Das von uns herausgearbeitete Resultat gibt somit wieder, dass normalhydrierte Dialysepatienten ein erhöhtes IL17a aufwiesen, je mehr überschüssige extrazelluläre Flüssigkeit der Organismus enthielt, allerdings in einem, entsprechend des BCM, erhobenen Referenzbereiches von $-1,0 \text{ L} < \text{OH} < 1,0 \text{ L}$. Bereits überhydrierte Patienten verfügten nicht über diese Wechselbeziehung zwischen OH und IL17a. Das normalhydrierte Dialysekollektiv zeigte in der deskriptiven Untersuchung eine Tendenz im Hinblick auf eine zeitlich länger bestehende Dialysepflichtigkeit (NH-Gruppe= 49,50 Monate (29,25-67,75 Monate); OH-Gruppe= 32,50 Monate (20,00-46,40 Monate); $p=0,060$) auf. Diese Beobachtung könnte den wahren Zusammenhang zwischen dem Hydrierungsstatus und der Inflammation maskieren, gilt die Dialysetherapie an sich als ein markanter Treiber eines erhöhten Inflammationsrisikos in dieser Patientengruppe (106, 108-110) (s. Kapitel 1.3.2). Demnach könnte die erhöhte zeitliche Exposition des normalhydrierten Kollektivs gegenüber der Dialysetherapie zu einem allgemein ausgedehnten Inflammationsrisiko dieser Patientengruppe beitragen, was wiederum die Beziehung zwischen dem Hydrierungsstatus und der Inflammation, hier durch den IL17a-Wert repräsentiert, beeinflussen könnte. Andererseits verfügten die Dialysepatienten der

überhydrierten Gruppe über ein tendenziell höheres Lebensalter (OH-Gruppe= 76,00 Jahre (58,50-83,00 Jahre); NH-Gruppe= 71,50 Jahre (53,75-75,75 Jahre); $p= 0,088$) und darüberhinaus über einen Trend bezüglich einer höheren Summenanzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren (OH-Gruppe= 3,0 (2,0-3,0); NH-Gruppe= 2,0 (2,0-3,0); $p= 0,090$). Diese beiden Eigenschaften könnten ebenfalls eine Einflussnahme hinsichtlich der Relation zwischen dem OH-Wert und den Inflammationsvariablen gemäß einer Überdeckung der Assoziation zwischen Hydrierungsstatus und Inflammation vorweisen. In verschiedenen Studien konnte bezugnehmend eine erhöhte Aktivität proinflammatorischer Prozesse bei älteren Patienten beobachtet und im Zuge dessen der Begriff "inflammaging" (aus dem Englischen "inflammation" und "aging") eingeführt werden (230-232). Dieses Phänomen konnte ebenfalls bei ESRD-Patienten beobachtet werden (233). Zudem wurde in vorangegangenen Forschungsarbeiten gehäuft die Assoziation zwischen der Inflammation und dem kardiovaskulären Risikoprofil bestätigt, dies u.a. bei Dialysepatienten registriert (85-87, 234), und die chronische Inflammation vermehrt als nicht-klassischer kardiovaskulärer Risikofaktor deklariert (235, 236). Die Tatsache, dass die überhydrierten Patienten der vorliegenden Studie einen Trend hinsichtlich einer erhöhten Anzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren aufwiesen, könnte, ähnlich wie das durchschnittlich erhöhte Lebensalter dieser Patientengruppe, eine Verzerrung der wahren Assoziation zwischen dem Hydrierungsstatus und der verschiedenen erhobenen Inflammationswerte begünstigen.

In verschiedenen Studien konnten allerdings im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit, die lediglich einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Hydrierungssituation und IL17a innerhalb des normohydrierten Dialysekollektivs herausarbeiten konnte, signifikante Beziehungen zwischen dem Hydrierungszustand und mehreren Inflammationsparametern im Blut bei Dialysepatienten beschrieben werden (s.u.). Hierbei kamen jedoch im Vergleich zur vorliegenden Arbeit u.a. ein unterschiedlicher chronologischer Ablauf der Messungen, unterschiedliche Messwerte zur Beschreibung der Überhydrierung und verschiedene Messgeräte zur Evaluation des Hydrierungszustandes zur Anwendung. Zudem wurden hierbei Korrelationsanalysen zumeist im Gesamtkollektiv durchgeführt, und hierbei nicht, wie in der eigenen Studie, das normo- und überhydrierte Dialysekollektiv getrennt analysiert.

Messgeräte, die mithilfe der BIA arbeiten, können genaue Ergebnisse bezüglich des Gesamtkörperwassers und der Wasserräume des EZR und IZR liefern, jedoch im Unterschied zum BCM, der zusätzlich das Körperzusammensetzungsmodell berücksichtigt (s. Kapitel 2.2.1), keinen direkten Wert der Überwässerung als eigenständige Maßzahl angeben (im

Vergleich dazu: OH-Wert bei der BCM-Messung als Größenzahl für das Maß an Über- bzw. Unterwässerung). Durch die Annahme, dass sich überschüssiges Wasser nahezu ausschließlich im EZR befindet, kann mithilfe von Verhältnisangaben bezüglich des durch die BIA gemessenen ECW ein Hinweis über den Hydrierungszustand des Patienten erlangt werden (199). Kim et al. verwendeten beispielsweise hierzu die ECF/ICF-Ratio (Extra- und Intracellular-Fluid), welche mithilfe von Messwerten einer Multifrequenz-BIA (Biospace and CO, Seoul, Korea) prädialytisch bei 77 HD-Patienten berechnet wurde. (237). Die ECF/ICF-Ratio wird hierbei als kombinierter Marker des Überwässerungs- als auch Malnutritionsgrades der Patienten beschrieben: ein hohes ECF ließe demnach eine Überwässerung vermuten, während ein niedriges ICF aufgrund eines Zellmassenverlustes bzw. einer Zellvolumenabnahme eine Malnutrition repräsentieren könnte. In einer Spearman-Korrelation beobachteten Kim et al. einen signifikant positiven Zusammenhang zwischen der ECF/ICF-Ratio und CRP-Werten ($R=0,537$, $p < 0,001$). Darüberhinaus konnte eine signifikant positive Relation der ECF/ICF-Ratio und der Pulswellengeschwindigkeit (Pulse-Wave-Velocity, PWV) festgestellt, wobei die PWV ein Wert für die Gefäßsteifigkeit der Arterien und des Arteriosklerosegrades darstellt (238-240) sowie ein signifikant erhöhtes Auftreten von Mortalität und kardiovaskulären Ereignissen bei der Patientengruppe mit den höchsten ECF/ICF-Werten im Vergleich zur Gruppe mit der niedrigsten ECF/ICF-Ratio evaluiert werden (237). Die zuletzt beschriebenen Beobachtungen von Kim et al. entsprechen somit unseren Ergebnissen bezüglich des erhöhten kardiovaskulären Risikoprofils und des vermehrten Auftretens der arteriellen Hypertonie innerhalb der überhydrierten Patientengruppe (s. Kapitel 4.1). Abgesehen von einer Anwendung einer anderen Messmethode und eines anderen Messwertes für die Beschreibung des Hydrierungsgrades im Vergleich zur eigenen Studie, wurde der CRP-Wert durch Kim et al., abweichend von der eigenen Methodik, jeweils dreimal wöchentlich und jeweils zeitlich nah an der BIA-Messung bestimmt.

In einer Forschungsarbeit mit 44 HD-Patienten wurden die Wasserraumvolumina der Patienten ebenfalls mittels BIA-Messung (Gerät Multifrequenz-BIA, Xitron, 4002 Hydra), jedoch der Hydrierungsgrad durch das Verhältnis von ECW und Körpergewicht (Body Weight, BW) ermittelt (241). Die BIA-Messung sowie die Bestimmung des CRP erfolgte jeweils viermal in regelmäßigen Zeitabständen. Gegensätzlich zur Studie von Kim et al. und in Übereinstimmung zur eigenen Arbeit bezüglich des Zusammenhangs zwischen dem Hydrierungsstatus und des CRP-Wertes, konnte hierbei jedoch keine signifikante Korrelation zwischen der ECW/BW-Ratio und des CRP-Wertes analysiert werden. Interessanterweise wurde jedoch eine signifikant negative Korrelation zwischen ICW/BW und CRP berechnet, welche als Schlussfolgerung eher

eine Assoziationsvermutung zwischen der Inflammation und der Malnutrition anstatt des Hydrierungsgrades zuließ (241).

Hung et al. verwendeten in ihrer Studie zur Ermittlung des Hydrierungsgrades gleich der eigenen Forschungsarbeit den BCM, allerdings wurde hier im Unterschied mit CKD-Patienten gearbeitet und der Über- bzw. Unterwässerungszustand als OH/ECW-Ratio definiert. In einer Pearson-Korrelation konnte im Anschluss eine signifikante Relation zu den Inflammationswerten IL6 ($R= 0,255$, $p < 0,001$) und TNF- α ($R= 0,336$, $p < 0,001$) berechnet werden, wohingegen in einer nachfolgend durchgeführten multilinenen Regressionsanalyse mit OH/ECW als abhängige Variable und angepasst an einige demografische und klinische Variablen sowie an verschiedene Laborparameter, die univariat signifikant mit OH/ECW korrelierten, TNF- α als signifikant unabhängige Kovariable im finalen Regressionsmodell verbleiben konnte (242). Hier kann die Vermutung gestellt werden, dass CKD-Patienten über eine deutlich erkennbarere Beziehung zwischen dem Hydrierungsgrad und dem Inflammationszustand aufweisen könnten, da in diesem Falle zum einen die Komponente der Dialysetherapie als extern begünstigender Faktor der Inflammationsentstehung wegfällt, und zum anderen CKD-Patienten, insbesondere diejenigen, die grenzwertig vor der Indikationsstellung der renalen Ersatztherapie stehen, über eine stärkere Volumenbelastung verfügen könnten als ESRD-Patienten unter einer optimal eingestellten, volumenkontrollierenden Dialysetherapie.

Anhand vorher stattgefundener BCM-Messungen unterteilten Risovic et al. ihre 93 HD-Patienten unter Berücksichtigung der OH/ECW-Werte, welche gleichermaßen Hung et al. als Beschreibung des Hydrierungszustandes dienten, in eine hypervoläme ($OH/ECW > 15\%$) und in eine normovoläme ($OH/ECW \leq 15\%$) Gruppe und registrierten neben einem signifikant höheren CRP in der hypervolämen Gruppe, zusätzlich einen signifikanten Anstieg des Akute-Phase-Proteins Ferritin in selbiger Gruppe (243).

In der bereits weiter oben beschriebenen MONDO-Studie wurde anhand von BCM-gemessenen OH-Werten und CRP-Laboranalysen ebenfalls ein signifikant erhöhtes CRP bei überwässerten HD-Patienten ($OH > 2,5$ l) beobachtet (31). Allerdings nahmen an dieser internationalen, multizentrischen Studie über 8.000 HD-Patienten teil. Diese Tatsache könnte die Diskrepanz bezüglich der Ergebnisse unserer Analyse verursachen. Zudem wurde in dieser Forschungsarbeit die Grenze für die Kategorie der überhydrierten Patienten mit einem OH-Wert $> 2,5$ l deutlich höher gesetzt im Vergleich zur eigenen Auswertung, die sich an den

Maßgaben der BCM-Hersteller hinsichtlich der Definition der Überhydrierung richtete (überhydrierte Patienten= OH-Wert > 1,0 l).

Die Ergebnisse der eigenen Studie in Augenschein nehmend, lässt sich hier die Feststellung eines signifikant positiven Zusammenhangs zwischen dem OH- und dem IL17a-Wert innerhalb der normalhydrierten Dialysegruppe herauskristallisieren. Diese Beobachtung konnte bei den überhydrierten Patienten nicht repliziert werden. Hinsichtlich der anderen laborchemisch ermittelten Inflammationswerte und der retrospektiv betrachteten Inflammations- und Infektionszustände konnten wir keine signifikanten Korrelationen im Bezug zum OH-Wert und keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Hydrierungsgruppen evaluieren. Da die normalhydrierten Patienten auf der einen Seite über eine tendenziell zeitlich längere Dialysepflichtigkeit verfügten, und die überhydrierten Fälle auf der anderen Seite signifikante Trends hinsichtlich eines höheren Lebensalters und eines erhöhten kardiovaskulären Risikoprofils darboten, gehen wir hier am ehesten von einer Verzerrung der wahren Beziehung zwischen den erhobenen Inflammationsparametern und dem Hydrierungsgrad aus, da diese zuletzt genannten Eigenschaften einen Einfluss auf die Ausprägung einer chronischen Inflammationsreaktion ausüben könnten. Ein Einschluss von Dialysepatienten mit, bis auf den Hydrierungsgrad, ähnlichen entzündungsmodulierenden epidemiologischen und klinischen Merkmalen von in Zukunft durchgeführten Studien zur Untersuchung der Assoziation zwischen Hydrierungsgrad und Inflammation unter Dialysepatienten wäre daher erstrebenswert. Diesbezüglich wäre auch ein Einbezug größerer Fallzahlen für die Erzielung aussagekräftigerer Resultate in zukünftigen Studien angebracht.

4.3 Die Aussagekraft des BMI hinsichtlich des Hydrierungszustandes und des Fett- und Muskelmassenanteils bei Dialysepatienten

Das bereits in Kapitel 1.2.3. vorgestellte Adipositas-Paradoxon beschreibt das mehrfach beobachtete Phänomen, dass übergewichtige chronisch kranke Patienten, hierunter auch übergewichtige Dialysepatienten, entgegengesetzt der übergewichtigen Normalbevölkerung, einen signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zur normal- bzw. untergewichtigen Kohorte vorzuweisen haben (58-61). Das Vorliegen einer Adipositas wird über einen erhöhten BMI ($\text{BMI} > 30,0 \text{ kg/m}^2$) definiert (27), der in der Normalbevölkerung stark mit einem erhöhten Körperfettanteil assoziiert wird, jedoch keine exakte Differenzierung zwischen Fett- und Muskelgewebsanteil liefert. Bei Dialysepatienten spielt hierbei die Komponente der hochprävalenten Überhydrierung eine zusätzliche Rolle, da das überschüssige Wasser das Körpergewicht beeinflusst (25). Wir untersuchten daher in verschiedenen Gruppen- und Korrelationsuntersuchungen die Beziehung zwischen dem BMI-Wert bzw. dem Vorkommen von Adipositas und den BCM-gemessenen Variablen bezüglich des Hydrierungsstatus und des Fett- und Muskelgewebsanteils. In Anbetracht des Hydrierungszustandes konnte kein signifikanter Unterschied des BMI als auch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Adipositas-Häufigkeit zwischen dem normal- und dem überhydrierten Kollektiv festgestellt werden. Gleichmaßen konnten wir keinen signifikanten Zusammenhang zwischen BMI und der Adipositas-Häufigkeit bezogen auf den Muskelmassenanteil-repräsentierenden LTI-Wert erheben. Allerdings war eine starke signifikante positive Korrelation zwischen BMI und FTI ($R = 0,698$; $p < 0,001$) und eine mäßig hohe signifikante positive Korrelation zwischen der Adipositasprävalenz und FTI ($R = 0,260$; $p = 0,045$) zu beobachten. Ferner konnten wir einen starken signifikanten negativen Zusammenhang zwischen FTI und LTI eruieren ($R = -0,634$; $p < 0,001$).

Lin et al. konnten in ihrer Forschungsarbeit mit 326 CKD-Patienten ebenfalls eine starke Korrelation zwischen BMI und FTI ($R = 0,726$; $p < 0,001$) herausarbeiten, allerdings wurde in dieser Studie, entgegengesetzt der eigenen Resultate, zusätzlich eine moderate signifikante positive Korrelation zwischen BMI und LTI ($R = 0,284$; $p < 0,001$) aufgedeckt (63). Wiederum ähnlich zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, zeigte sich auch bei den CKD-Patienten eine signifikant inverse Korrelation zwischen FTI und LTI ($R = -0,432$; $p < 0,001$) (63). Der unterschiedliche Befund bezüglich der Relation zwischen BMI und LTI könnte hierin begründet sein, dass Lin et al. nicht dialysepflichtige CKD-Patienten untersuchten. Infolge

eines u.a. erhöhten urämischen Milieus, einer zumeist vermehrt vorkommenden körperlichen Inaktivität bzw. Bettlägerigkeit und einer erhöhten inflammatorischen Exposition, beispielsweise im Rahmen der regelmäßigen Dialysesitzungen, weisen Dialysepatienten überwiegend einen geringeren Muskelmassenanteil im Sinne einer Sarkopenie auf (90, 105-110, 244-246). Diese Gegebenheit könnte den fehlenden Zusammenhang zwischen dem BMI- und LTI-Wert der Dialysepatienten der eigenen Studie bedingen.

Abschließend lässt sich festhalten, dass unter der Annahme, dass sich der Effekt des Adipositas-Paradoxons auch auf das Dialysekollektiv der vorliegenden Studie zukünftig auswirken würde, hierbei der gesteigerte Fettmassenanteil als protektiver Faktor am ehesten in Betracht kommen würde.

4.4 Die Korrelation zwischen dem Fettmassenanteil und der Dialyseeffektivität

Zur Beurteilung der Effektivität einer Hämodialysesitzung dient neben anderen klinischen Parametern, der laborchemisch und rechnerisch erhobene Kt/V-Wert (12) (s. Kapitel 1.1.2). Dieser berechnet sich aus der Harnstoffclearance, der Dialysezeit und des Körperwassergehalts, der meist als 60 % des aktuellen Körpergewichts abgeschätzt wird (12). Die eigene Analyse ergab eine signifikant negative Korrelation zwischen FTI und Kt/V ($R = -0,269$; $p = 0,038$). Angesichts der darüberhinaus festgestellten signifikant positiven Beziehung zwischen FTI und dem prädialytischen Körpergewicht ($R = 0,568$; $p < 0,001$), könnte unsere Beobachtung auf folgende Weise erklärt werden: Da bezüglich der Kt/V-Berechnung das Körperwassergehalt V sich im Nenner befindet und dieses zumeist über eine Schätzung anhand des Körpergewichts bezogen wird, liegt es auf der Hand, dass ein erhöhtes prädialytisches Körpergewicht und damit zusammenhängend ein größerer Anteil an Fettgewebe zu einer Abnahme des Kt/V-Wertes führen können. Nehmen wir uns die Kt/V-Berechnungsformel (s. Kapitel 1.1.2) nochmals in Augenschein, lässt sich hierbei evaluieren, dass zum Zeitpunkt der Dialysesitzung das Ziel-Kt/V nur durch eine Änderung der effektiven Dialysedauer t beeinflusst werden kann. Da sich die Dialysepatienten der vorliegenden Studie fast ausnahmslos ca. vierstündigen Dialysesitzungen unterzogen, konnten wir den inversen Zusammenhang zwischen dem prädialytischen Gewicht und dem sich hierin anbindenden FTI-Wert einerseits und dem Kt/V-Wert andererseits erkennen. Demnach bestünde laut unserer Analyse bei Patienten mit einem erhöhten Fettgewebsanteil eine gesteigerte Tendenz einer geringeren Dialyseeffizienz, was langfristig in eine reduzierte Leistungsfähigkeit, eine Abnahme der Lebensqualität und ein erhöhtes Mortalitätsrisiko resultieren könnte. Diese Annahme würde wiederum gegen den Effekt des Adipositas-Paradoxons sprechen. Andererseits sollte hierbei berücksichtigt werden, dass Fettgewebe einen geringeren Wasseranteil als beispielsweise Muskelgewebe enthält (28-30), und dass somit bei Patienten mit erhöhtem Fettgewebsanteil ohnehin ein reduzierter Kt/V-Wert ausreichen könnte, um das überschüssig angelagerte Wasser im Rahmen der Dialysetherapie eliminieren zu können. Zum anderen konnte, wie in Kapitel 1.1.2 beschrieben, innerhalb der HEMO-Studie bei HD-Patienten, die ebenfalls dreimal wöchentlich dialysiert wurden, kein signifikanter Überlebensvorteil bei Kt/V-Werten $> 1,5$ eruiert werden (13). Als Folge dessen dürfe, anhand unserer Ergebnisse hinsichtlich der inversen Assoziation zwischen FTI und Kt/V, nicht auf einen Überlebensnachteil der Dialysepatienten mit gesteigertem Fettmassenanteil aufgrund des negativen Zusammenhangs bezüglich der Dialyseeffizienz geschlossen werden. Obendrein kommt abschließend auch hier die Notwendigkeit einer

großflächigen Etablierung der Verwendung von objektiven Messmethoden zur Beurteilung des exakten überschüssigen Wasservolumens von Dialysepatienten zutage, sodass die Berechnung eines individuell optimalen Kt/V -Wertes angestrebt werden kann, der nicht durch weitere Körpergewichts-beeinflussende Parameter verzerrt wird.

4.5 Die Korrelation zwischen dem Fett- und Muskelmassenanteil und dem Serum-Albumin

In verschiedenen Forschungsarbeiten wurde bereits die Verwendung des Serum-Albuminwertes zur Evaluierung des Ernährungsstatus bei Dialysepatienten diskutiert (247-254).

Unter den 60 Dialysepatienten der eigenen Studie korrelierte das Serum-Albumin signifikant positiv mit dem LTI-Wert ($R=0,316$; $p=0,014$) und signifikant negativ mit dem FTI-Wert ($R=-0,200$; $p=0,020$). Das PEW, welches mit einem pathologischen Rückgang der Muskel- als auch Fettmasse einhergeht, wird bei HD-Patienten u.a. anhand eines erniedrigten Serum-Albumins als Marker der Malnutrition definiert (248). Malnutritive Zustände in großen HD-Kohorten, die, neben anderen Parametern, mittels erniedrigter Serum-Albuminwerte beschrieben wurden, und hier mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko in Assoziation standen, wurden in unterschiedlichen Studien im Vorfeld ausgeführt (247, 249, 253). Darüberhinaus gilt die Hypoalbuminämie als ein Prädiktor für die Mortalität und das Auftreten von Herzerkrankungen bei HD-Patienten unterschiedlicher Zeitdauer bezüglich der Dialysepflichtigkeit (255-260).

Albumin als sogenanntes "Anti-Akute-Phase-Protein" (s. Kapitel 4.2.1) wird im Rahmen eines PEW-Zustands weniger synthetisiert (261, 262), was unsere Analyse im Hinblick auf den positiven Zusammenhang zwischen LTI und Serum-Albuminwert unterstreichen könnte. Jedoch scheint unsere Beobachtung der signifikant inversen Korrelation zwischen FTI und Serum-Albumin demgegenüber in Widerspruch zu stehen: Geht das PEW im gleichen Zuge mit einer Reduktion der Fettmasse einher, wäre hier im Prinzip eine ebenfalls signifikant positive Relation zwischen FTI und Serum-Albumin zu erwarten gewesen. Abweichend zu unseren Ergebnissen, konnten Valtuille et al. in 934 HD-Patienten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen FTI bzw. LTI und dem Serum-Albumin registrieren (254). Als Erklärung der Diskrepanz bezüglich unserer Resultate als auch im Bezug zu unserer festgestellten inversen Korrelation zwischen FTI und Serum-Albumin könnte die Gegebenheit dienen, dass das Serum-Albumin, neben dem Vorliegen einer inflammatorischen und malnutritiven Situation, durch verschiedene Faktoren, wie beispielsweise eine mangelnde diätetische Proteinaufnahme, ein erhöhtes Lebensalter, ein Vorliegen von multiplen Komorbiditäten, ein Vorhandensein einer Hypervolämie und einen Albuminverlust über den Urin, moduliert werden kann (251, 263-265). Aus diesem Grund könnte eine mangelnde Spezifität des Serum-Albumins in Bezug

auf die Evaluierung des Ernährungszustandes von Dialysepatienten angenommen werden, die keine sichere Übertragung des Serum-Albuminwertes auf das Vorliegen eines malnutritiven Zustands, zum Beispiel im Rahmen eines PEW, gewährleisten kann, sodass hierzu die Verwendung von weniger störanfälligen Parametern diskutiert werden könnte.

4.6 Die Korrelation zwischen der Körperzusammensetzung und der Inflammation bei Dialysepatienten

4.6.1 Die Korrelation zwischen dem Fettmassenanteil und der Inflammation

Da das PEW (s. Kapitel 1.3.2) mit einem Rückgang von Energiereserven in Form von Fettgewebe einhergeht und darüberhinaus gehäuft mit einem Zustand chronisch bestehender Inflammation in Verbindung gebracht wird, gingen wir von einer negativen Assoziation zwischen den erhobenen Inflammationswerten und dem Fettmassenanteil der vorliegenden Dialysepatienten aus. Allerdings konnten unsere Analysen diese Vermutung nicht bestätigen: der BCM-ermittelte FTI-Wert, der die Fettmasse in Verhältnis zur Körpergröße setzt, korrelierte nicht signifikant mit den laborchemischen Inflammationsparametern und ebenfalls nicht signifikant mit den retrospektiv erhobenen Daten hinsichtlich der Häufigkeit und Dauer von Hospitalisierungen aufgrund primär inflammatorischer bzw. infektiöser Ursachen. Die Verfehlung eines statistisch signifikanten Ergebnisses könnte hierbei zum einen durch die geringen Fallzahlen ($n=60$) bedingt sein. Zum anderen beobachteten wir eine signifikante positive Korrelation zwischen FTI und dem Nikotinkonsum ($R=0,284$; $p=0,028$) und eine tendenziell signifikant positive Korrelation zwischen FTI und der Anzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren ($R=0,254$; $p=0,050$). Diese Umstände könnten, ähnlich wie in Kapitel 4.2.1 bezüglich der möglichen Einflussnahme verschiedener Faktoren auf den Hydrierungszustand und der Inflammationsentwicklung aufgezeigt, die tatsächliche Beziehung zwischen dem Fettgewebsanteil und den Inflammationsparametern verzerren, scheinen der Nikotinkonsum als auch das kardiovaskuläre Risikoprofil begünstigend auf die Entstehung und Aufrechterhaltung von inflammatorischen Situationen zu wirken (233, 266-268).

Trotz einer relativ kleinen Anzahl an HD-Patienten ($n=48$), konnten Rymarz et al. hingegen eine signifikante Spearman-Korrelation zwischen BCM-gemessenen FTI-Werten und dem IL6-Serumspiegel ermitteln ($r=0,357$; $p=0,008$). Die Blutabnahmen zur Bestimmung des IL6-Spiegels fanden hier am gleichen Tag der jeweiligen BCM-Messung statt. Diese Tatsache könnte den Unterschied bezüglich der eigenen Ergebnisse erklären (269).

Während die in der vorliegenden Arbeit verwendete BCM-Messung Hinweise hinsichtlich der gesamten Körperfettmenge liefert, beschäftigten sich verschiedene Studien damit, die Körperfettverteilung bei CKD- und ESRD-Patienten zu untersuchen (270-272). Für diesen Zweck ermittelten Carvelho et al. bei 44 CKD-Patienten der Stadien 3 und 4 neben der

Hautfaltendicke als hier benutztes Maß für das totale Körperfett, zudem den Hüftumfang der Patienten als Größenordnung für die abdominell verteilte Fettmenge (271). Diese Messungen wurden mit einer Blutabnahme, um das CRP zu bestimmen, kombiniert, bei jedem Patienten jeweils zweimal durchgeführt (Baseline-Messung und Messung nach einem Jahr Follow-Up) und anschließend die Veränderungen der jeweiligen Messwerte über den Beobachtungszeitraum in einer Korrelationsanalyse getestet. Erstaunlicherweise konnte hierbei ein signifikant positiver linearer Zusammenhang zwischen Δ -CRP und Δ -Hüftumfang ($R=0,33$; $p < 0,005$) entdeckt werden, während eine signifikante Relation zwischen Δ -CRP und Δ -Hautfaltendicke nicht beschrieben werden konnte (271). Demgegenüber verwendeten Axelsson und Ishimura et al. für die Bestimmung des Körperfettanteils an HD-Patienten DEXA-Messungen und teilten die totale Körperfettmasse jeweils in eine stammbetonte und in eine extramitätenbetonte Körperfettmenge auf (270, 273). Während Axelsson et al. entsprechend den Resultaten von Carvelho et al. nur eine signifikante positive Korrelation der stammbetonten Körperfettmasse mit CRP- und IL6-Werten erfassen konnten, stellten Ishimura et al. signifikant positive Korrelationen aller drei Körperfettkompartimente (totales, stammbetontes und extremitätenbetontes Körperfett) und jeweils CRP-Werten fest (270, 273). Allerdings erwies sich bei letzterer Studie einzig das stammbetonte Körperfett als signifikante unabhängige Kovariable mit CRP als abhängiger Variable innerhalb einer multilinenen Regressionsanalyse, die an das Alter, Geschlecht und an die Dauer der Dialysepflichtigkeit in Monaten angepasst wurde (273). Demnach scheint vor allem das abdominell angelagerte Fett in Zusammenhang mit der Inflammation bei CKD und ESRD zu stehen. Diese Annahme ist durch unsere Studie nicht zu prüfen, gibt der BCM-gemessene FTI-Wert lediglich das Verhältnis der gesamten Körperfettmasse zur jeweiligen Körpergröße wieder. Folglich könnte dieser Umstand ebenfalls einen Einfluss auf die fehlenden signifikanten Korrelationsergebnisse zwischen FTI und den unterschiedlichen Inflamationsvariablen ausgeübt haben.

Die Adipositas zählt im Rahmen des metabolischen Syndroms als Risikofaktor für die Entstehung von Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen in der Normalbevölkerung (3). Diese Assoziation konnte ebenfalls bei ESRD-Patienten geschlossen (274, 275) und darüber hinaus die Adipositas als zusätzlicher unabhängiger Prädiktor für die inzidente CKD als auch für deren Progress zur ESRD identifiziert werden (276, 277). Bezüglich der Relation zwischen Adipositas und Inflammation wurde hierbei das abdominelle Fettgewebe als wichtiges Bindeglied heraus gearbeitet. Dieses weist sich v.a. in fettleibigem Zustand durch eine eigene Produktion von u.a. proinflammatorischen Zytokinen wie IL6 und TNF- α aus (278). Die sezernierten Zytokine führen zu einer Anlockung von Makrophagen, die im weiteren Verlauf

das abdominelle Fettgewebe infiltrieren und eine verstärkte Stimulation der Zytokin-Produktion und -Sekretion begünstigen können (279, 280). Daran anknüpfend konnte bei CKD-Patienten obendrein auf molekulargenetischer Basis eine signifikant erhöhte Genexpression von proinflammatorischen Zytokinen, wie dem IL6-Gen, in Gewebeproben von subkutanem Bauchfett im Vergleich zu nierengesunden Kontrollen gesichert werden, welche auch nach Anpassung an den BMI bestehen blieb (281).

Diesen Beobachtungen steht das Adipositas-Paradoxon und das PEW, welches per Definition der "International Society of Renal Nutrition and Metabolism" (ISRNM) neben dem progredienten Muskelschwund die Reduktion von Fettgewebe als Energiereserven des Organismus miteinschließt, gegenüber (s. Kapitel 1.2.3 und 1.3.2; (58-61, 65, 222)). CKD- und ESRD-Patienten mit erhöhten BMI-Werten haben hierauf basierend einen Überlebensvorteil und im Rahmen des PEW und der Reduktion von Fettmasse ein erhöhtes Mortalitätsrisiko.

Allerdings müssen sich die Umstände der Adipositas und des metabolischen Syndroms auf der einen Seite und die Konsequenzen des Adipositas-Paradoxons und des PEW auf der anderen Seite nicht gegenseitig ausschließen. Da das Adipositas-Paradoxon auf den BMI-Wert beruht, lässt es keine Aussage über die Körperzusammensetzung hinsichtlich der Menge an Muskel- bzw. Fettgewebe und deren Verteilung zu (27). Diese Tatsache kann durch die von uns evaluierte negative Relation zwischen FTI und LTI untermauert werden. Bei ESRD-Patienten spielt darüberhinaus die zumeist in größeren Mengen vorhandenen überschüssigen, extrazellulären Flüssigkeitsanlagerungen, die oft zu Schwankungen des Körpergewichtes führen, eine wichtige Rolle. Zudem führen die Adipositas-bedingten Risikofaktoren im Hinblick auf eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zumeist auf einen erhöhten Anteil des abdominellen Körperfetts zurück, eine Tatsache, die durch das Adipositas-Paradoxon nicht aufgegriffen wird (282-289). Im Zuge des PEW kann ein Muskelschwund und eine Reduktion der peripheren Fettreserven bei Erhalt des abdominellen Fettanteils vorkommen. Hierzu untersuchten Cordeiro et al. unter 173 HD-Patienten die Bauchfettverteilung und das Auftreten des PEW (272). Das abdominelle Fett wurde anhand des Conicity Index (CI), welches als anthropometrische Schätzung die relative Ansammlung von Bauchfett als Abweichung der Körperform von einer zylindrischen bzw. Doppelkegelform erlaubt, evaluiert (272, 290). Das Vorkommen von PEW wurde mithilfe des "Subjective Global Assessment"-Fragebogens (SGA) untersucht. Dieser Test besteht einerseits aus Fragen an den Patienten selbst für die subjektive Beurteilung zum Beispiel hinsichtlich eines selbst erkannten Gewichtsverlustes in der Vorgeschichte und andererseits aus einer subjektiven Beurteilung des

Untersuchers anhand u.a. einer Abschätzung eines bestehenden Muskelschwundes beim Patienten (291). Cordeiro et al. definierten hier das PEW mit einem SGA-Score > 1 . Anhand des CI wurden die HD-Patienten in drei Gruppen aufgeteilt (CI niedrig/ mittel/ hoch). In der weiteren Analyse fiel die Gruppe mit den hohen CI-Werten (größter Anteil des abdominalen Fetts) durch ein signifikant erhöhtes CRP und IL6 als auch durch eine signifikant erhöhte Prävalenz einer PEW (SGA > 1) auf (272). Folglich wurde hier aufgezeigt, dass ein Vorkommen von PEW einen erhöhten abdominalen Fettanteil nicht unbedingt ausschließen muss.

Schlussendlich kann hier festgehalten werden, dass wir bei den vorliegenden Dialysepatienten keine Korrelation zwischen dem FTI-Wert und den erhobenen Inflamationsparametern aufdecken konnten. Von uns registrierte signifikante und tendenziell signifikante Zusammenhänge zwischen dem Nikotinkonsum und FTI und der Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren und FTI könnten zu einer Verzerrung unserer Ergebnisse geführt haben. Andererseits sollte beachtet werden, dass der FTI-Wert keine Rückschlüsse auf die Verteilung der Körperfettmasse ziehen lassen kann, scheint anhand von Ergebnissen verschiedener Forschungsarbeiten der wahre Zusammenhang zwischen Fettanteil und Inflammation bei Dialysepatienten am ehesten in der Berücksichtigung der abdominalen Fettansammlung verborgen zu liegen.

4.6.2 Die Korrelation zwischen dem Muskelmassenanteil und der Inflammation

Neben einem Rückgang an Fettgewebe, zeichnet sich das PEW zudem über eine Abnahme an Muskelgewebe aus (s. Kapitel 1.3.2). Daneben wurde das PEW in vorherigen Forschungsarbeiten vermehrt mit einem Zustand der chronischen Inflammation verknüpft. Aufgrund dessen erwarteten wir eine signifikant inverse Korrelation zwischen, dem LTI-Wert, der die Muskelgewebsmasse in Verhältnis zur jeweiligen Körpergröße setzt, und den ermittelten Inflamationsvariablen unter den Dialysepatienten der vorliegenden Studie. Interessanterweise konnten wir diesbezüglich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen LTI und den laborchemischen als auch retrospektiv betrachteten Inflamationsparametern im Hinblick auf die infektiös- und inflammationsbedingte Hospitalisierung der letzten 24 Monate erfassen. Allerdings ließen sich Tendenzen hinsichtlich einer signifikant inversen Beziehung zwischen LTI und IL6 ($R = -0,259$; $p = 0,054$) und zwischen LTI und IL17a ($R = -0,254$; $p =$

0,061) herausarbeiten. Die knappe Verfehlung eines statistisch signifikanten Ergebnisses könnte hierbei durch die geringen Fallzahlen (hier: $n= 56$ und $n= 55$) bedingt sein, jedoch könnten die sich zur statistischen Signifikanz neigenden Resultate auf eine Empfehlung hinweisen, den Mess- und Versuchsaufbau an einem größeren Dialysepatientenkollektiv zu wiederholen.

Entsprechend der eigenen Resultate konnten Ishimura et al, die die Muskelmasse bei 452 HD-Patienten mithilfe von DEXA-Messungen registrierten, keine Korrelation zwischen dieser und CRP-Werten der Patienten in ihrer Arbeit angeben (273). Darauf aufbauend wurde in einer weiteren Studie ein Zusammenhang via DEXA-ermittelten Muskelmassenmengen und CRP-Werten bei HD-Patienten ebenfalls dementiert, und konnte hier, zusätzlich keine signifikante Relation zwischen der Muskelmassenmenge und dem IL6-Wert beschrieben werden (270). Diesbezüglich stellten Rymarz et al. entgegengesetzt eine signifikant inverse Spearman-Korrelation zwischen den BCM-gemessenen LTI-Werten und den IL6-Ergebnissen in ihrer Kohorte aus 48 HD-Patienten fest ($R= -0,295$; $p= 0,049$) und verneinten über dies hinaus ebenfalls eine Korrelation zwischen LTI- und CRP-Werten (269). Das Erreichen eines signifikanten Resultats trotz relativ kleinem Patientenkollektiv könnte in der Forschungsarbeit von Rymarz et al., anders als der Versuchsaufbau der eigenen Studie, durch das gleichzeitige Stattfinden der BCM-Messung und der Blutabnahme zur Bestimmung der laborchemischen Entzündungswerte erzielt worden sein.

Die Ursachen für einen progredienten Muskelschwund bei ESRD-Patienten können vielfältig sein und werden im Folgenden näher betrachtet.

Einerseits können die in den aktuellen Leitlinien empfohlene Reduktion der Proteinaufnahme über die Ernährung und die bei ESRD-Patienten häufig beobachtete Abnahme an sportlicher Betätigung zu einem Rückgang des Muskelmassenanteils führen (2, 244). Andererseits können verschiedene hormonelle Dysregulationen bei ESRD zusätzlich in einen fortschreitenden Muskelschwund resultieren. Eine durch die verminderte renale Clearance begünstigte Retention von Prolaktin beispielsweise, beeinträchtigt die Produktion von gonadotropen Hormonen bei männlichen und weiblichen ESRD-Patienten (292) und hat einen erniedrigten Testosteronspiegel zur Folge (293-295). Testosteron als anaboles Hormon spielt hinsichtlich des Muskelwachstums eine wichtige Rolle: Die Induktion der Skelettmuskelhypertrophie kann durch dieses Hormon zum Beispiel anhand einer Anregung der Muskelproteinsynthese oder einer Aktivierung der Myoblastendifferenzierung gefördert werden (296). Wie weiter oben beschrieben (s. Kapitel 1.3.2) kann die Wirkung von weiteren anabolen Hormonen wie IGF-1

in einem inflammatorischen Milieu ergänzend eingeschränkt sein (90). Die oftmals chronisch bestehende Inflammation ist ein Krankheitsbild, welches bei ESRD oft beobachtet wird (s. Kapitel 1.3.2).

Interessanterweise können zwischen der Inflammation und der hohen Prävalenz des progredienten Muskelschwunds bei ESRD-Patienten einige Zusammenhänge und Parallelen gezogen werden.

Hierzu konnte zum einen eine Hemmung der myogenen Differenzierung durch TNF- α , welches die Weiterentwicklung von Myoblasten zu Myozyten durch Aktivierung des nukleären Faktor- κ -Signalwegs reduziert, gesichert und daraus folgend eine Abnahme der Muskelmasse beobachtet werden (297).

Andererseits ist das PEW (s. Kapitel 1.3.2) ein Phänomen, welches bei ESRD-Patienten gehäuft auftritt und dessen Vorkommen durch Urämie-induzierte Veränderungen, wie Zustände der metabolischen Azidose, endokrine Störungen und darüber hinaus ebenfalls chronische Inflammationsreaktionen begünstigt wird (245, 246, 298, 299). Die Urämie-bedingten Anomalien haben als Konsequenz u.a. eine Stimulation des Adenosin-Triphosphat- (ATP-)abhängigen Proteasom-System-Signalweges, welcher in einen Hypermetabolismus und einen übermäßigen (Muskel-)Proteinkatabolismus ausarten kann (300, 301). Demnach ist die Muskelmasse als Hauptkompartiment des Proteinspeichers anfällig für die verschiedenen pathologischen Zustände der ESRD und deren Rückgang im Rahmen einer Sarkopenie als wichtiges Merkmal der PEW einzustufen (78, 298). Anhand der erkannten hohen Bedeutung der Inflammation in Zusammenhang mit dem PEW wird von einigen Autoren die Bezeichnung "PEW" auf die Begriffe "MICS" (s. Kapitel 1.3.2; (88)) und "Malnutrition-Inflammation-Atherosclerosis"-Syndrom (MIA-Syndrom; (78)) ausgeweitet, wobei letztere Definition das erhöhte Vorkommen von Atherosklerose, hier durch Evaluation von Carotis-Plaques, im Zuge des Auftretens von Mangelernährung und Inflammation bei CKD- und ESRD-Patienten in Bezug setzt (78).

Abschließend kann hier festgehalten werden, dass ein Rückgang von Muskelmasse bei Dialysepatienten vielfältige Ursachen haben kann, wobei das PEW, welches in enger Verbindung hinsichtlich der Inflammation vermutet wird, eine nicht unerhebliche Rolle einzunehmen scheint. Die Resultate der vorliegenden Studie lieferten zwar zu diesem Punkt keine eindeutigen signifikanten Ergebnisse, jedoch fallen Trends bezüglich einer inversen

Korrelation zwischen LTI und IL6 bzw. IL17a auf, die die Annahme eines inflammationsbedingten Muskelschwundes im Rahmen des PEW unterstützen.

4.7 Limitationen der eigenen Studie

Die hier durchgeführte Forschungsarbeit, die sich mit der Analyse des Hydrierungsstatus und der Körperzusammensetzung sowie deren Zusammenhang bezüglich der Inflammation bei Dialysepatienten befasst, liefert im Vergleich zu bisher veröffentlichten Studien in mehreren Punkten unterschiedliche Ergebnisse. Zum einen könnte dies u.a. an der Verwendung von verschiedenen Messgeräten, dem andersartigen chronologischen Ablauf der Messungen und der variablen Körperzusammensetzung bei Dialysepatienten an sich liegen, andererseits weist die hier durchgeführte Untersuchung einige Schwächen auf.

Eine der größten Limitationen der Studie ist die geringe Anzahl an teilnehmenden Dialysepatienten und die Tatsache, dass ein erheblicher Anteil dieser Patienten keine BCM-Messung erhalten konnte. Dies lag zumeist an dem vorzeitigen Versterben jener Patienten. Da die Mortalitätsrate allgemein in diesem Patientenkollektiv überdurchschnittlich hoch ist, sollte mit einer erhöhten Drop-out-Quote diesbezüglich gerechnet werden und, um dieser entgegenzukommen und genügend Daten erheben zu können, ein Messversuch in Zukunft mit einer höheren Patientenzahl geplant werden.

Des Weiteren stellte sich die einmalige BCM-Messung pro Patient als ein Schwachpunkt der vorliegenden Arbeit heraus. Während der Anteil an Muskel- und Fettgewebe über einen gewissen Zeitraum mit nur kleinen Schwankungen behaftet sein kann, stellt der Hydrierungsstatus in diesem Patientenkollektiv oftmals eine Größe dar, die bedingt durch u.a. eine veränderte Trinkmenge oder unterschiedliche UF-Einstellungen kurzfristige Veränderungen aufweisen kann. Zukünftig wäre es daher wünschenswert, die BCM-Messung pro Patient in bestimmten definierten zeitlichen Abständen öfter durchzuführen.

Anknüpfend an die zuletzt beschriebene mögliche Fehlerquelle, könnte die, beziehend auf die jeweilige BCM-Messung, nicht im gleichen zeitlichen Rahmen erfolgte Blutabnahme zur Zytokin-Bestimmung eine weitere Limitation darstellen. Liefen BCM-Messung und die Blutabnahme chronologisch nah hintereinander ab, hätte die Analyse der Beziehung zwischen den verschiedenen Körperkompartimenten und den Inflammationswerten im Blut eine höhere Aussagekraft.

Darüber hinaus wurden die Inflammationswerte "CRP" und "Leukozytenzahl" den aktuellen Routinelaborbefunden der Patientenakten entnommen. Hier wäre es angebrachter, die

genannten Blutwerte, wie oben bereits beschrieben, ebenfalls über, bezüglich der BCM-Messung, zeitnah stattfindende Blutabnahmen zu beziehen.

Während der Datenanalyse der vorliegenden Studie fielen im Hinblick auf die Korrelationsberechnungen zwischen dem Hydrierungsstatus und der Körperzusammensetzung sowie den Inflammationsvariablen zunehmend weitere entzündungsmodulierende Faktoren wie beispielsweise das kardiovaskuläre Risikoprofil auf, die den wahren Zusammenhang zwischen den Körperkompartimenten und den Inflammationsparametern verzerrt haben könnten. Hier wäre es in zukünftigen Studien mit einer ausreichend großen Fallzahl empfehlenswert, eine separate Untersuchung einzelner Gruppen untereinander mit ähnlichen epidemiologischen und klinischen Merkmalen durchzuführen.

Zuletzt ist anzumerken, dass anhand des BCM ausschließlich die gesamte Körperfettmenge beurteilt werden kann. Da in verschiedenen Studien die abdominell verteilte Fettansammlung hinsichtlich der Inflammation im Vordergrund zu stehen scheint, wäre eine separate Evaluierung dieser mithilfe eines anderen Messverfahrens in Zukunft angebracht.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Der Hydrierungszustand und die Körperzusammensetzung könnten bei Dialysepatienten bezüglich der Morbidität und Mortalität eine wesentliche Rolle spielen. Die chronische Inflammation ist in diesem Patientenkollektiv bereits als Risikofaktor etabliert.

Wir vermuteten einen signifikanten Zusammenhang zwischen den einzelnen drei Körperkompartimenten, dem extrazellulär überschüssig angelagerten Flüssigkeitsvolumen, dem Fettgewebs- und Muskelmassenanteil, und der Entstehung und des Ausmaßes der Inflammationsreaktion, der Prävalenz weiterer Risikofaktoren und der Hospitalisierungsfrequenz.

Um diese Hypothese eines Zusammenhangs der Körperkomposition, der chronischen Inflammation und anderer Risikofaktoren zu überprüfen, ermittelten wir umfassend die Körperzusammensetzung von 65 Dialysepatienten mithilfe des mehrfach validierten BCM-Gerätes (Fresenius Medical Care GmbH Deutschland) und teilten die Patienten hiernach nach den Richtwerten des BCM für den ermittelten Wert der Überhydrierung ("Overhydration", OH-Wert) in eine normalhydrierte (Normohydrated-Gruppe (NH-Gruppe)) und eine überhydrierte Gruppe (Overhydrated-Gruppe (OH-Gruppe)) ein.

Wir fanden hierbei allerdings lediglich in der Subgruppe der normohydrierten Patienten einen signifikanten Zusammenhang von IL17a mit dem Ausmaß der Hydrierung. Wir schlussfolgern, dass ein Zusammenhang der Überhydrierung mit der chronischen Inflammation im überhydrierten Patientenkollektiv möglicherweise durch die unterschiedliche Prävalenz anderer assoziierter Morbiditäten und das hohe Patientenalter maskiert wurde.

Erwartungsgemäß zeigte sich LTI (Lean-Tissue-Index) positiv, die Körperfettmasse aber invers mit dem Serumalbumin der Patienten assoziiert. Dies demonstriert, dass der BMI per se keine valide Aussage über den Nutritionsstatus des HD-Patienten erlaubt und die diesbezügliche Verwendung des BCM hier beim Dialysepatienten seine Berechtigung findet. Weiterhin könnte durch eine dezidierte Analyse der Körperzusammensetzung das Adipositas- Paradoxon ggf. zukünftig besser verstanden werden, indem zwischen strukturell relevanter Masse und Fettmasse differenziert wird.

Im Sinne des Malnutritions-Inflammations-Komplexes zeigte sich ein Trend von erhöhtem LTI mit erniedrigten IL6- und IL17a- Werten. Diese Daten bestätigen das bis dato etablierte,

Konzept, dass die chronische Inflammationsreaktion einen Verfall der körperlichen Struktursubstanz beim HD-Patienten begünstigt.

Zukünftige, größere, internationale sowie multizentrische Studien, die eine getrennte Subgruppen-Analyse von Dialysepatienten mit ähnlichen klinischen Charakteristika bezüglich Inflammations-beeinflussender Faktoren, die Durchführung regelmäßiger BCM- und Labormessungen sowie die separate Analyse der abdominellen Fettmenge berücksichtigen sollten, könnten möglicherweise die wahre Bedeutung der hohen Prävalenz von Inflammation und dem Auftreten von abnormen Hydrierungszuständen, von PEW und dem Adipositas-Paradoxon in dieser Population ans Licht bringen und einen eventuell bestehenden Zusammenhang dieser Faktoren aufklären.

6 Literaturverzeichnis

1. Albers B. DGfNeV. Weltnierentag 2019. Nierengesundheit geht alle an. Überall.: Albers B.; 2019 [updated 30.08.2019. <https://www.dgfn.eu/pressemeldung/weltnierentag-2019-nierengesundheit-geht-alle-an-ueberall.html>].
2. (KDIGO) KDIGO. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. International Society of Nephrology ISN, Kidney International Supplements. 2013.
3. Mitarbeiter HGu. Innere Medizin 2019. Köln: Gerd Herold; 2018.
4. Kramer A, Pippias M, Noordzij M, Stel VS, Afentakis N, Ambuhl PM, et al. The European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2015: a summary. Clinical kidney journal. 2018;11(1):108-22.
5. Potthoff F. MC, Berendes A. Datenanalyse Dialyse: Jahresbericht 2010 für den G-BA: MNC Medical Netcare GmbH; 2011 [updated 30.08.2019. https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3073/2011-08-18_Jahresbericht_2010_Dialyse_Bericht.pdf].
6. Die Nephrologen VDND e.V. Nieren, Nierenerkrankungen und Nierenpatienten 2019 [<http://www.die-nephrologen.de/nieren-nierenerkrankungen-und-nierenpatienten.html>].
7. Klein S. BH, Lottmann K., Räker M., Schiffhorst G., Brunkhorst R. Dialyseprävalenz und -versorgung in Deutschland - Bestandsaufnahme und Perspektiven: IGES Institute GmbH, Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. ; 2013 [https://www.iges.com/e6/e1621/e10211/e5076/e7228/e7230/e7232/attr_obj12698/IGES_Institut_PosterDKVF_Dialyse_Okt2013_ger.pdf].
8. S. H. Chronisches Nierenversagen – Gilt für die Dialyse: Je früher, desto besser? 2010 [updated 30.08.2019. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/78634/Chronisches-Nierenversagen-Gilt-fuer-die-Dialyse-Je-frueher-desto-besser>].
9. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Dempster J, et al. The Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study: study rationale and design. Perit Dial Int. 2004;24(2):176-81.
10. Rivara MB, Mehrotra R. Timing of Dialysis Initiation: What Has Changed Since IDEAL? Seminars in nephrology. 2017;37(2):181-93.
11. Rosansky S, Glassock RJ, Clark WF. Early start of dialysis: a critical review. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2011;6(5):1222-8.
12. Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). Kidney international. 1985;28(3):526-34.
13. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. The New England journal of medicine. 2002;347(25):2010-9.

14. W. G. infodialyse Hämodiafiltration Rohr2002 [http://www.info-dialyse.de/behandlung/haemo_haemodifiltration.php].
15. Ronco C. Hemodiafiltration: Technical and Clinical Issues. *Blood Purif.* 2015;40 Suppl 1:2-11.
16. Elsayed H. Prof. Hesham Elsayed : Basic Principles of Hemodialysis part I. Cairo2018.
17. Kim S, Oh KH, Chin HJ, Na KY, Kim YS, Chae DW, et al. Effective removal of leptin via hemodiafiltration with on-line endogenous reinfusion therapy. *Clinical nephrology.* 2009;72(6):442-8.
18. Lornoy W, Becaus I, Billiouw JM, Sierens L, Van Malderen P, D'Haenens P. On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of beta2-microglobulin. Long-term clinical observations. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15 Suppl 1:49-54.
19. Matsushita K, Ballew SH, Astor BC, Jong PE, Gansevoort RT, Hemmelgarn BR, et al. Cohort profile: the chronic kidney disease prognosis consortium. *Int J Epidemiol.* 2013;42(6):1660-8.
20. Jassal SV, Karaboyas A, Comment LA, Bieber BA, Morgenstern H, Sen A, et al. Functional Dependence and Mortality in the International Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2016;67(2):283-92.
21. Eleftheriadis T, Liakopoulos V, Leivaditis K, Antoniadis G, Stefanidis I. Infections in hemodialysis: a concise review - Part 1: bacteremia and respiratory infections. *Hippokratia.* 2011;15(1):12-7.
22. Eleftheriadis T, Liakopoulos V, Leivaditis K, Antoniadis G, Stefanidis I. Infections in hemodialysis: a concise review. Part II: blood transmitted viral infections. *Hippokratia.* 2011;15(2):120-6.
23. Foley RN, Murray AM, Li S, Herzog CA, McBean AM, Eggers PW, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2005;16(2):489-95.
24. Lin MY, Kuo MC, Hung CC, Wu WJ, Chen LT, Yu ML, et al. Association of dialysis with the risks of cancers. *PloS one.* 2015;10(4):e0122856-e.
25. Mailloux LU, Bellucci AG, Wilkes BM, Napolitano B, Mossey RT, Lesser M, et al. Mortality in dialysis patients: analysis of the causes of death. *Am J Kidney Dis.* 1991;18(3):326-35.
26. Prichard S. Major and minor risk factors for cardiovascular disease in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 1999;19 Suppl 2:S133-7.
27. World Health Organisation ROFE. Body-Mass-Index, BMI 2019 [<http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>].

28. Behrends J. BJ, Deutzmann R., Ehmke H., Frings S. *Duale Reihe Physiologie*: Thieme; 2016.
29. Speckmann E. HJ, Köhling R. *Physiologie, das Lehrbuch*: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2015.
30. Schmidt R, Lang, F., Heckmann M. *Physiologie des Menschen Mit Pathophysiologie*. Springer-Lehrbuch, editor: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011.
31. Dekker MJ, Marcelli D, Canaud BJ, Carioni P, Wang Y, Grassmann A, et al. Impact of fluid status and inflammation and their interaction on survival: a study in an international hemodialysis patient cohort. *Kidney international*. 2017;91(5):1214-23.
32. Van Biesen W, Williams JD, Covic AC, Fan S, Claes K, Lichodziejewska-Niemierko M, et al. Fluid status in peritoneal dialysis patients: the European Body Composition Monitoring (EuroBCM) study cohort. *PloS one*. 2011;6(2):e17148.
33. Wizemann V, Wabel P, Chamney P, Zaluska W, Moissl U, Rode C, et al. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(5):1574-9.
34. Zoccali C, Moissl U, Chazot C, Mallamaci F, Tripepi G, Arkossy O, et al. Chronic Fluid Overload and Mortality in ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2017;28(8):2491-7.
35. Charra B, Calemard E, Cuche M, Laurent G. Control of hypertension and prolonged survival on maintenance hemodialysis. *Nephron*. 1983;33(2):96-9.
36. Katzarski KS, Charra B, Luik AJ, Nisell J, Divino Filho JC, Leypoldt JK, et al. Fluid state and blood pressure control in patients treated with long and short haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(2):369-75.
37. Chazot C, Wabel P, Chamney P, Moissl U, Wieskotten S, Wizemann V. Importance of normohydration for the long-term survival of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(6):2404-10.
38. Henderson LW. Symptomatic hypotension during hemodialysis. *Kidney international*. 1980;17(5):571-6.
39. Thomson GE, Waterhouse K, McDonald HP, Jr., Friedman EA. Hemodialysis for chronic renal failure. Clinical observations. *Archives of internal medicine*. 1967;120(2):153-67.
40. Charra B, Laurent G, Chazot C, Calemard E, Terrat JC, Vanel T, et al. Clinical assessment of dry weight. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11 Suppl 2:16-9.
41. Sinha AD, Agarwal R. Can chronic volume overload be recognized and prevented in hemodialysis patients? The pitfalls of the clinical examination in assessing volume status. *Seminars in dialysis*. 2009;22(5):480-2.

42. Hoffmann IS, Cubeddu LX. Increased blood pressure reactivity to dietary salt in patients with the metabolic syndrome. *Journal of human hypertension*. 2007;21(6):438-44.
43. Jones-Burton C, Mishra SI, Fink JC, Brown J, Gossa W, Bakris GL, et al. An in-depth review of the evidence linking dietary salt intake and progression of chronic kidney disease. *American journal of nephrology*. 2006;26(3):268-75.
44. Swift PA, Markandu ND, Sagnella GA, He FJ, MacGregor GA. Modest salt reduction reduces blood pressure and urine protein excretion in black hypertensives: a randomized control trial. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2005;46(2):308-12.
45. J. R. Ernährungstherapie bei Nierenerkrankungen. *Ernährungs-Umschau*. 2013;04/2013.
46. Kimmel PL, Varela MP, Peterson RA, Weihs KL, Simmens SJ, Alleyne S, et al. Interdialytic weight gain and survival in hemodialysis patients: effects of duration of ESRD and diabetes mellitus. *Kidney international*. 2000;57(3):1141-51.
47. Movilli E, Gaggia P, Zubani R, Camerini C, Vizzardi V, Parrinello G, et al. Association between high ultrafiltration rates and mortality in uraemic patients on regular haemodialysis. A 5-year prospective observational multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(12):3547-52.
48. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis*. 2006;48 Suppl 1:S2-90.
49. Sherman RA. Modifying the dialysis prescription to reduce intradialytic hypotension. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(4 Suppl 4):S18-25.
50. Vasko R, Müller GA, Ratliff BB, Jung K, Gauczinski S, Koziolk MJ. Clinical judgment is the most important element in overhydration assessment of chronic hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17(4):563-8.
51. Chamney PW, Kramer M, Rode C, Kleinekofort W, Wizemann V. A new technique for establishing dry weight in hemodialysis patients via whole body bioimpedance. *Kidney international*. 2002;61(6):2250-8.
52. Oei EL, Fan SL. Practical aspects of volume control in chronic kidney disease using whole body bioimpedance. *Blood Purif*. 2015;39(1-3):32-6.
53. Tsai YC, Chiu YW, Tsai JC, Kuo HT, Hung CC, Hwang SJ, et al. Association of fluid overload with cardiovascular morbidity and all-cause mortality in stages 4 and 5 CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2015;10(1):39-46.
54. Sivalingam M, Vilar E, Mathavakkannan S, Farrington K. The role of natriuretic peptides in volume assessment and mortality prediction in Haemodialysis patients. *BMC nephrology*. 2015;16:218.

55. Barbier C, Loubieres Y, Schmit C, Hayon J, Ricome JL, Jardin F, et al. Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients. *Intensive care medicine*. 2004;30(9):1740-6.
56. Siriopoul D, Hogas S, Voroneanu L, Onofriescu M, Apetrii M, Oleniuc M, et al. Predicting mortality in haemodialysis patients: a comparison between lung ultrasonography, bioimpedance data and echocardiography parameters. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(11):2851-9.
57. Mancini E, Santoro A, Spongano M, Paolini F, Rossi M, Zucchelli P. Continuous on-line optical absorbance recording of blood volume changes during hemodialysis. *Artificial organs*. 1993;17(8):691-4.
58. Fleischmann E, Teal N, Dudley J, May W, Bower JD, Salahudeen AK. Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney international*. 1999;55(4):1560-7.
59. Johansen KL, Young B, Kaysen GA, Chertow GM. Association of body size with outcomes among patients beginning dialysis. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80(2):324-32.
60. Leavey SF, McCullough K, Hecking E, Goodkin D, Port FK, Young EW. Body mass index and mortality in 'healthier' as compared with 'sicker' haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(12):2386-94.
61. Wolfe RA, Ashby VB, Daugirdas JT, Agodoa LY, Jones CA, Port FK. Body size, dose of hemodialysis, and mortality. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(1):80-8.
62. Port FK, Ashby VB, Dhingra RK, Roys EC, Wolfe RA. Dialysis dose and body mass index are strongly associated with survival in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2002;13(4):1061-6.
63. Lin TY, Peng CH, Hung SC, Tarng DC. Body composition is associated with clinical outcomes in patients with non-dialysis-dependent chronic kidney disease. *Kidney international*. 2018;93(3):733-40.
64. Marcelli D, Usvyat LA, Kotanko P, Bayh I, Canaud B, Etter M, et al. Body composition and survival in dialysis patients: results from an international cohort study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2015;10(7):1192-200.
65. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney international*. 2008;73(4):391-8.
66. Bailey JL, Wang X, England BK, Price SR, Ding X, Mitch WE. The acidosis of chronic renal failure activates muscle proteolysis in rats by augmenting transcription of genes encoding proteins of the ATP-dependent ubiquitin-proteasome pathway. *The Journal of clinical investigation*. 1996;97(6):1447-53.

67. Wolfson M, Jones MR, Kopple JD. Amino acid losses during hemodialysis with infusion of amino acids and glucose. *Kidney international*. 1982;21(3):500-6.
68. Feldman AM, Combes A, Wagner D, Kadakomi T, Kubota T, Li YY, et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(3):537-44.
69. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Humphreys MH, Block G. Comparing outcome predictability of markers of malnutrition-inflammation complex syndrome in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(6):1507-19.
70. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Bulmer K, Holly JM, Yudkin JS, Coppel SW. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo. *The American journal of physiology*. 1999;277(6):E971-5.
71. Jandacek RJ, Anderson N, Liu M, Zheng S, Yang Q, Tso P. Effects of yo-yo diet, caloric restriction, and olestra on tissue distribution of hexachlorobenzene. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology*. 2005;288(2):G292-9.
72. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(3):789-95.
73. McIntyre CW, Burton JO, Selby NM, Leccisotti L, Korsheed S, Baker CS, et al. Hemodialysis-induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3(1):19-26.
74. Park J, Rhee CM, Sim JJ, Kim YL, Ricks J, Streja E, et al. A comparative effectiveness research study of the change in blood pressure during hemodialysis treatment and survival. *Kidney international*. 2013;84(4):795-802.
75. Böcker W. DH, Heitz P., Moch H., Höfler G., Kreipe H. *Pathologie: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH*; 2012.
76. W. C. *Medizinische Terminologie: Lehr- und Arbeitsbuch: Thieme, Stuttgart*; 2010.
77. Pahwa R. JI. *Chronic Inflammation StatPearls [Internet]: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 [updated 04.06.2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493173/>].*
78. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulsen O, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney international*. 1999;55(5):1899-911.
79. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney international*. 1999;55(2):648-58.
80. Dai L, Golembiewska E, Lindholm B, Stenvinkel P. End-Stage Renal Disease, Inflammation and Cardiovascular Outcomes. *Contributions to nephrology*. 2017;191:32-43.

81. Yao Q, Axelsson J, Heimbürger O, Stenvinkel P, Lindholm B. Systemic inflammation in dialysis patients with end-stage renal disease: causes and consequences. *Minerva Urol Nefrol.* 2004;56(3):237-48.
82. Yao Q, Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. Traditional and non-traditional risk factors as contributors to atherosclerotic cardiovascular disease in end-stage renal disease. *Scand J Urol Nephrol.* 2004;38(5):405-16.
83. Amdur RL, Feldman HI, Gupta J, Yang W, Kanetsky P, Shlipak M, et al. Inflammation and Progression of CKD: The CRIC Study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2016;11(9):1546-56.
84. Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA, Devaney J, Wing MR, Reilly M, et al. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2012;7(12):1938-46.
85. Cohen SD, Phillips TM, Khetpal P, Kimmel PL. Cytokine patterns and survival in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(4):1239-43.
86. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, Barany P, Wang K, Pecoits-Filho R, et al. Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin A as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(1):139-48.
87. Tripepi G, Mallamaci F, Zoccali C. Inflammation markers, adhesion molecules, and all-cause and cardiovascular mortality in patients with ESRD: searching for the best risk marker by multivariate modeling. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2005;16 Suppl 1:S83-8.
88. Kalantar-Zadeh K. Recent advances in understanding the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome in chronic kidney disease patients: What is next? *Seminars in dialysis.* 2005;18(5):365-9.
89. Taraz M, Taraz S, Dashti-Khavidaki S. Association between depression and inflammatory/anti-inflammatory cytokines in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a review of literature. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis.* 2015;19(1):11-22.
90. Meuwese CL, Carrero JJ, Stenvinkel P. Recent insights in inflammation-associated wasting in patients with chronic kidney disease. *Contributions to nephrology.* 2011;171:120-6.
91. Panuccio V, Enia G, Tripepi R, Aliotta R, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Pro-inflammatory cytokines and bone fractures in CKD patients. An exploratory single centre study. *BMC nephrology.* 2012;13:134.
92. Munoz Mendoza J, Isakova T, Ricardo AC, Xie H, Navaneethan SD, Anderson AH, et al. Fibroblast growth factor 23 and Inflammation in CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2012;7(7):1155-62.

93. Shroff R, Egerton M, Bridel M, Shah V, Donald AE, Cole TJ, et al. A bimodal association of vitamin D levels and vascular disease in children on dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2008;19(6):1239-46.
94. Jelkmann W. Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*. 1998;18(8):555-9.
95. Wagner M, Alam A, Zimmermann J, Rauh K, Koljaja-Batzner A, Raff U, et al. Endogenous erythropoietin and the association with inflammation and mortality in diabetic chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(7):1573-9.
96. Babitt JL, Lin HY. Molecular mechanisms of hepcidin regulation: implications for the anemia of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(4):726-41.
97. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *The New England journal of medicine*. 2002;347(20):1557-65.
98. Rosengren BI, Sagstad SJ, Karlsen TV, Wiig H. Isolation of interstitial fluid and demonstration of local proinflammatory cytokine production and increased absorptive gradient in chronic peritoneal dialysis. *American journal of physiology Renal physiology*. 2013;304(2):F198-206.
99. Aveles PR, Criminacio CR, Goncalves S, Bignelli AT, Claro LM, Siqueira SS, et al. Association between biomarkers of carbonyl stress with increased systemic inflammatory response in different stages of chronic kidney disease and after renal transplantation. *Nephron Clinical practice*. 2010;116(4):c294-9.
100. Kim HJ, Vaziri ND. Contribution of impaired Nrf2-Keap1 pathway to oxidative stress and inflammation in chronic renal failure. *American journal of physiology Renal physiology*. 2010;298(3):F662-71.
101. Ori Y, Bergman M, Bessler H, Zingerman B, Levy-Drummer RS, Gafter U, et al. Cytokine secretion and markers of inflammation in relation to acidosis among chronic hemodialysis patients. *Blood Purif*. 2013;35(1-3):181-6.
102. Anders HJ, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney international*. 2013;83(6):1010-6.
103. Natarajan R, Pechenyak B, Vyas U, Ranganathan P, Weinberg A, Liang P, et al. Randomized controlled trial of strain-specific probiotic formulation (Renadyl) in dialysis patients. *BioMed research international*. 2014;2014:568571.
104. Shi K, Wang F, Jiang H, Liu H, Wei M, Wang Z, et al. Gut bacterial translocation may aggravate microinflammation in hemodialysis patients. *Digestive diseases and sciences*. 2014;59(9):2109-17.

105. Buhlin K, Barany P, Heimburger O, Stenvinkel P, Gustafsson A. Oral health and pro-inflammatory status in end-stage renal disease patients. *Oral health & preventive dentistry*. 2007;5(3):235-44.
106. Friedrich B, Alexander D, Janessa A, Haring HU, Lang F, Risler T. Acute effects of hemodialysis on cytokine transcription profiles: evidence for C-reactive protein-dependency of mediator induction. *Kidney international*. 2006;70(12):2124-30.
107. Kshirsagar AV, Craig RG, Moss KL, Beck JD, Offenbacher S, Kotanko P, et al. Periodontal disease adversely affects the survival of patients with end-stage renal disease. *Kidney international*. 2009;75(7):746-51.
108. Nassar GM. Preventing and treating inflammation: role of dialysis access management. *Seminars in dialysis*. 2013;26(1):28-30.
109. Panichi V, Paoletti S, Consani C. Inflammatory pattern in hemodiafiltration. *Contributions to nephrology*. 2008;161:185-90.
110. Santoro A, Mancini E. Is hemodiafiltration the technical solution to chronic inflammation affecting hemodialysis patients? *Kidney international*. 2014;86(2):235-7.
111. Neumeister B. BB. *Klinikleitfaden Labordiagnostik*: Urban & Fischer in Elsevier; 2018.
112. Nadrowski P, Chudek J, Skrzypek M, Puzianowska-Kuznicka M, Mossakowska M, Wiecek A, et al. Associations between cardiovascular disease risk factors and IL-6 and hsCRP levels in the elderly. *Experimental gerontology*. 2016;85:112-7.
113. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Bianchi AM, Norpoth M, et al. C-reactive protein as a marker of chronic inflammation in uremic patients. *Blood Purif*. 2000;18(3):183-90.
114. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *The Journal of clinical investigation*. 2003;111(12):1805-12.
115. Weinstein G, Lutski M, Goldbourt U, Tanne D. C-reactive protein is related to future cognitive impairment and decline in elderly individuals with cardiovascular disease. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2017;69:31-7.
116. H. R. *Praktische Labordiagnostik Lehrbuch zur Laboratoriumsmedizin, klinischen Chemie und Hämatologie*: De Gruyter; 2018.
117. Krane V, Winkler K, Drechsler C, Lilienthal J, Marz W, Wanner C. Association of LDL cholesterol and inflammation with cardiovascular events and mortality in hemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(5):902-11.
118. Monfared A, Salari A, Kazemnezhad E, Lebadı M, Khosravi M, Mehrjardi NK, et al. Association of left ventricular hypertrophy with high-sensitive C-reactive protein in hemodialysis patients. *International urology and nephrology*. 2013;45(6):1679-86.

119. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *The New England journal of medicine*. 2004;350(14):1387-97.
120. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107(3):363-9.
121. Schulz S, Ludike H, Lierath M, Schlitt A, Werdan K, Hofmann B, et al. C-reactive protein levels and genetic variants of CRP as prognostic markers for combined cardiovascular endpoint (cardiovascular death, death from stroke, myocardial infarction, and stroke/TIA). *Cytokine*. 2016;88:71-6.
122. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Frohlich M, Koenig W, Waltenberger J, et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1998;18(9):1386-92.
123. Zhang YX, Cliff WJ, Schoebl GI, Higgins G. Coronary C-reactive protein distribution: its relation to development of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1999;145(2):375-9.
124. J. H. *Klinische Chemie und Hämatologie: Biomedizinische Analytik für MTLA und Studium* Thieme; 2011.
125. Hernandez MR, Galan AM, Cases A, Lopez-Pedret J, Pereira A, Tonda R, et al. Biocompatibility of cellulosic and synthetic membranes assessed by leukocyte activation. *American journal of nephrology*. 2004;24(2):235-41.
126. Wiegmann TB, MacDougall ML, Diederich DA. Dialysis leukopenia, hypoxemia, and anaphylatoxin formation: effect of membrane, bath, and citrate anticoagulation. *Am J Kidney Dis*. 1988;11(5):418-24.
127. Alexiewicz JM, Smogorzewski M, Fadda GZ, Massry SG. Impaired phagocytosis in dialysis patients: studies on mechanisms. *American journal of nephrology*. 1991;11(2):102-11.
128. Girndt M, Sester M, Sester U, Kaul H, Kohler H. Molecular aspects of T- and B-cell function in uremia. *Kidney international Supplement*. 2001;78:S206-11.
129. Massry S, Smogorzewski M. Dysfunction of polymorphonuclear leukocytes in uremia: role of parathyroid hormone. *Kidney international Supplement*. 2001;78:S195-6.
130. Meuer SC, Hauer M, Kurz P, Meyer zum Buschenfelde KH, Kohler H. Selective blockade of the antigen-receptor-mediated pathway of T cell activation in patients with impaired primary immune responses. *The Journal of clinical investigation*. 1987;80(3):743-9.
131. Sester U, Sester M, Hauk M, Kaul H, Kohler H, Girndt M. T-cell activation follows Th1 rather than Th2 pattern in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(8):1217-23.

132. Beaman M, Michael J, MacLennan IC, Adu D. T-cell-independent and T-cell-dependent antibody responses in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1989;4(3):216-21.
133. Pahl MV, Gollapudi S, Sepassi L, Gollapudi P, Elahimehr R, Vaziri ND. Effect of end-stage renal disease on B-lymphocyte subpopulations, IL-7, BAFF and BAFF receptor expression. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(1):205-12.
134. Smogorzewski M, Massry SG. Defects in B-cell function and metabolism in uremia: role of parathyroid hormone. *Kidney international Supplement*. 2001;78:S186-9.
135. Matsumoto Y, Shinzato T, Amano I, Takai I, Kimura Y, Morita H, et al. Relationship between susceptibility to apoptosis and Fas expression in peripheral blood T cells from uremic patients: a possible mechanism for lymphopenia in chronic renal failure. *Biochemical and biophysical research communications*. 1995;215(1):98-105.
136. Moser B, Roth G, Brunner M, Lilaj T, Deicher R, Wolner E, et al. Aberrant T cell activation and heightened apoptotic turnover in end-stage renal failure patients: a comparative evaluation between non-dialysis, haemodialysis, and peritoneal dialysis. *Biochemical and biophysical research communications*. 2003;308(3):581-5.
137. Yoon JW, Gollapudi S, Pahl MV, Vaziri ND. Naive and central memory T-cell lymphopenia in end-stage renal disease. *Kidney international*. 2006;70(2):371-6.
138. Feghali CA, Wright TM. Cytokines in acute and chronic inflammation. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*. 1997;2:d12-26.
139. Alwahaibi N, Alissaei H, Al-Kalbani A, Alabri N, Allawati Z, Albalooshi M. Evaluation of interleukin-2, interleukin-8, and tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis in hemodialysis and renal transplant patients and healthy controls. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*. 2016;27(6):1123-8.
140. Rysz J, Banach M, Cialkowska-Rysz A, Stolarek R, Baryliski M, Drozd J, et al. Blood serum levels of IL-2, IL-6, IL-8, TNF-alpha and IL-1beta in patients on maintenance hemodialysis. *Cellular & molecular immunology*. 2006;3(2):151-4.
141. van Riemsdijk-Van Overbeeke IC, Baan CC, Knoop CJ, Loonen EH, Zietse R, Weimar W. Quantitative flow cytometry shows activation of the TNF-alpha system but not of the IL-2 system at the single cell level in renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(7):1430-5.
142. Kim AH, Chung J-J, Akilesh S, Koziell A, Jain S, Hodgins JB, et al. B cell-derived IL-4 acts on podocytes to induce proteinuria and foot process effacement. *JCI Insight*. 2017;2(21):e81836.
143. Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ, Peterson RA, Weihs KL, Alleyne S, et al. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney international*. 1998;54(1):236-44.

144. Dewald B. SC. Laborwerte für die Kitteltasche bestimmen-bewerten-vermitteln: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; 2010.
145. Feghali CA, Bost KL, Boulware DW, Levy LS. Mechanisms of pathogenesis in scleroderma. I. Overproduction of interleukin 6 by fibroblasts cultured from affected skin sites of patients with scleroderma. *The Journal of rheumatology*. 1992;19(8):1207-11.
146. Hirano T. Interleukin-6 and its relation to inflammation and disease. *Clinical immunology and immunopathology*. 1992;62(1 Pt 2):S60-5.
147. Tan PL, Farmiloe S, Yeoman S, Watson JD. Expression of the interleukin 6 gene in rheumatoid synovial fibroblasts. *The Journal of rheumatology*. 1990;17(12):1608-12.
148. Beberashvili I, Sinuani I, Azar A, Yasur H, Shapiro G, Feldman L, et al. IL-6 levels, nutritional status, and mortality in prevalent hemodialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(9):2253-63.
149. Bologa RM, Levine DM, Parker TS, Cheigh JS, Serur D, Stenzel KH, et al. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(1):107-14.
150. Chung SH, Heimbürger O, Stenvinkel P, Wang T, Lindholm B. Influence of peritoneal transport rate, inflammation, and fluid removal on nutritional status and clinical outcome in prevalent peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2003;23(2):174-83.
151. Kaizu Y, Kimura M, Yoneyama T, Miyaji K, Hibi I, Kumagai H. Interleukin-6 may mediate malnutrition in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1998;31(1):93-100.
152. Kato A, Odamaki M, Takita T, Maruyama Y, Kumagai H, Hishida A. Association between interleukin-6 and carotid atherosclerosis in hemodialysis patients. *Kidney international*. 2002;61(3):1143-52.
153. Lambie M, Chess J, Donovan KL, Kim YL, Do JY, Lee HB, et al. Independent effects of systemic and peritoneal inflammation on peritoneal dialysis survival. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2013;24(12):2071-80.
154. Garibotto G, Sofia A, Procopio V, Villaggio B, Tarroni A, Di Martino M, et al. Peripheral tissue release of interleukin-6 in patients with chronic kidney diseases: effects of end-stage renal disease and microinflammatory state. *Kidney international*. 2006;70(2):384-90.
155. Pecoits-Filho R, Barany P, Lindholm B, Heimbürger O, Stenvinkel P. Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(9):1684-8.
156. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Axelsson J, Stenvinkel P. Update on interleukin-6 and its role in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(6):1042-5.
157. Raj DS. Role of interleukin-6 in the anemia of chronic disease. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2009;38(5):382-8.

158. Raj DS, Sun Y, Tzamaloukas AH. Hypercatabolism in dialysis patients. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2008;17(6):589-94.
159. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M, et al. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia--the good, the bad, and the ugly. *Kidney international*. 2005;67(4):1216-33.
160. Herbelin A, Urena P, Nguyen AT, Zingraff J, Descamps-Latscha B. Elevated circulating levels of interleukin-6 in patients with chronic renal failure. *Kidney international*. 1991;39(5):954-60.
161. Yamaguchi T, Iwano M, Kubo A, Hirayama T, Akai Y, Horii Y, et al. IL-6 mRNA synthesis by peripheral blood mononuclear cells (PBMC) in patients with chronic renal failure. *Clinical and experimental immunology*. 1996;103(2):279-84.
162. Nakanishi I, Moutabarrik A, Okada N, Kitamura E, Hayashi A, Syouji T, et al. Interleukin-8 in chronic renal failure and dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9(10):1435-42.
163. Panichi V, Taccola D, Rizza GM, Consani C, Ghiadoni L, Filippi C, et al. Interleukin-8 is a powerful prognostic predictor of all-cause and cardiovascular mortality in dialytic patients. *Nephron Clinical practice*. 2006;102(2):c51-8.
164. Garin EH. Circulating mediators of proteinuria in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2000;14(8-9):872-8.
165. Cho MH, Lee HS, Choe BH, Kwon SH, Chung KY, Koo JH, et al. Interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha are increased in minimal change disease but do not alter albumin permeability. *American journal of nephrology*. 2003;23(4):260-6.
166. Souto MF, Teixeira AL, Russo RC, Penido MG, Silveira KD, Teixeira MM, et al. Immune mediators in idiopathic nephrotic syndrome: evidence for a relation between interleukin 8 and proteinuria. *Pediatric research*. 2008;64(6):637-42.
167. Angeletti RH, D'Amico T, Ashok S, Russell J. The chemokine interleukin-8 regulates parathyroid secretion. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1998;13(8):1232-7.
168. Moldovan D, Rusu C, Potra A, Moldovan I, Patiu IM, Gherman-Caprioara M, et al. Osteoprotegerin and uremic osteoporosis in chronic hemodialysis patients. *International urology and nephrology*. 2017;49(5):895-901.
169. Gutierrez-Murgas YM, Skar G, Ramirez D, Beaver M, Snowden JN. IL-10 plays an important role in the control of inflammation but not in the bacterial burden in *S. epidermidis* CNS catheter infection. *Journal of neuroinflammation*. 2016;13(1):271.
170. Girndt M, Kaul H, Sester U, Ulrich C, Sester M, Georg T, et al. Anti-inflammatory interleukin-10 genotype protects dialysis patients from cardiovascular events. *Kidney international*. 2002;62(3):949-55.

171. Turner DM, Williams DM, Sankaran D, Lazarus M, Sinnott PJ, Hutchinson IV. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *European journal of immunogenetics : official journal of the British Society for Histocompatibility and Immunogenetics*. 1997;24(1):1-8.
172. Yilmaz MI, Solak Y, Saglam M, Cayci T, Acikel C, Unal HU, et al. The relationship between IL-10 levels and cardiovascular events in patients with CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2014;9(7):1207-16.
173. Lacraz S, Nicod LP, Chicheportiche R, Welgus HG, Dayer JM. IL-10 inhibits metalloproteinase and stimulates TIMP-1 production in human mononuclear phagocytes. *The Journal of clinical investigation*. 1995;96(5):2304-10.
174. Song S, Ling-Hu H, Roebuck KA, Rabbi MF, Donnelly RP, Finnegan A. Interleukin-10 inhibits interferon-gamma-induced intercellular adhesion molecule-1 gene transcription in human monocytes. *Blood*. 1997;89(12):4461-9.
175. Attia FM, Tawfik GA, Kalil KA, Mossalam MF. Production of interleukin-10 in serum and erythropoietin sensitivity in ESRD patients on hemodialysis. *International journal of laboratory hematology*. 2010;32(5):524-9.
176. Gu C, Wu L, Li X. IL-17 family: cytokines, receptors and signaling. *Cytokine*. 2013;64(2):477-85.
177. Witowski J, Kamhieh-Milz J, Kawka E, Catar R, Jorres A. IL-17 in Peritoneal Dialysis-Associated Inflammation and Angiogenesis: Conclusions and Perspectives. *Frontiers in physiology*. 2018;9:1694.
178. Lalor SJ, McLoughlin RM. Memory gammadelta T Cells-Newly Appreciated Protagonists in Infection and Immunity. *Trends in immunology*. 2016;37(10):690-702.
179. Cheng X, Taleb S, Wang J, Tang TT, Chen J, Gao XL, et al. Inhibition of IL-17A in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2011;215(2):471-4.
180. Madhur MS, Lob HE, McCann LA, Iwakura Y, Blinder Y, Guzik TJ, et al. Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2010;55(2):500-7.
181. Madhur MS, Lob HE, McCann LA, Iwakura Y, Blinder Y, Guzik TJ, et al. Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2010;55(2):500-7.
182. Chen D, Huang X, Yang M, Gan H, Gunawan EJ, Tang W. Treg/Th17 functional disequilibrium in Chinese uremia on hemodialysis: a link between calcification and cardiovascular disease. *Renal failure*. 2012;34(6):697-702.
183. Wang Z, Shi W, Liang X, Wang W, Liang J. Association of interleukin 17 / angiotensin II with refractory hypertension risk in hemodialysis patients. *Afr Health Sci*. 2016;16(3):766-71.
184. Zhang J, Hua G, Zhang X, Tong R, Du X, Li Z. Regulatory T cells/T-helper cell 17 functional imbalance in uraemic patients on maintenance haemodialysis: a pivotal link

- between microinflammation and adverse cardiovascular events. *Nephrology (Carlton, Vic)*. 2010;15(1):33-41.
185. Nordlohne J, Helmke A, Ge S, Rong S, Chen R, Waisman A, et al. Aggravated Atherosclerosis and Vascular Inflammation With Reduced Kidney Function Depend on Interleukin-17 Receptor A and Are Normalized by Inhibition of Interleukin-17A. *JACC Basic to translational science*. 2018;3(1):54-66.
 186. Orejudo M, Rodrigues-Diez RR, Rodrigues-Diez R, Garcia-Redondo A, Santos-Sánchez L, Rández-Garbayo J, et al. Interleukin 17A Participates in Renal Inflammation Associated to Experimental and Human Hypertension. *Front Pharmacol*. 2019;10:1015-.
 187. Mohamed R, Jayakumar C, Chen F, Fulton D, Stepp D, Gansevoort RT, et al. Low-Dose IL-17 Therapy Prevents and Reverses Diabetic Nephropathy, Metabolic Syndrome, and Associated Organ Fibrosis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2016;27(3):745-65.
 188. Chung BH, Kim KW, Sun IO, Choi SR, Park HS, Jeon EJ, et al. Increased interleukin-17 producing effector memory T cells in the end-stage renal disease patients. *Immunology letters*. 2012;141(2):181-9.
 189. Gresser I. Biologic effects of interferons. *The Journal of investigative dermatology*. 1990;95(6 Suppl):66s-71s.
 190. Billiau A. Interferon-gamma: biology and role in pathogenesis. *Advances in immunology*. 1996;62:61-130.
 191. Costa E, Lima M, Alves JM, Rocha S, Rocha-Pereira P, Castro E, et al. Inflammation, T-cell phenotype, and inflammatory cytokines in chronic kidney disease patients under hemodialysis and its relationship to resistance to recombinant human erythropoietin therapy. *Journal of clinical immunology*. 2008;28(3):268-75.
 192. Mansouri L, Nopp A, Jacobson SH, Hylander B, Lundahl J. Hemodialysis Patients Display a Declined Proportion of Th2 and Regulatory T Cells in Parallel with a High Interferon-gamma Profile. *Nephron*. 2017;136(3):254-60.
 193. Biolo G, Amoroso A, Savoldi S, Bosutti A, Martone M, Pirulli D, et al. Association of interferon-gamma +874A polymorphism with reduced long-term inflammatory response in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(5):1317-22.
 194. Macdougall IC, Cooper AC. Erythropoietin resistance: the role of inflammation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 11:39-43.
 195. Mullarky IK, Szaba FM, Kummer LW, Wilhelm LB, Parent MA, Johnson LL, et al. Gamma interferon suppresses erythropoiesis via interleukin-15. *Infection and immunity*. 2007;75(5):2630-3.
 196. GmbH FMCD. BCM-Body Composition Monitor Innovation for better outcome [<http://www.bcm-fresenius.de/index.html>].

197. Deutschland FMCG. Von der Technologie zur Therapie [<http://www.bcm-fresenius.de/cps/rde/xchg/SID-0BCE9D3F-072A3D43/fme-bcm/hs.xsl/10.htm>].
198. Chamney PW, Wabel P, Moissl UM, Muller MJ, Bosy-Westphal A, Korth O, et al. A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;85(1):80-9.
199. Deutschland FMCG. From Technology to Therapy Physiological Models [<http://www.bcm-fresenius.de/cps/rde/xchg/SID-0BCE9D3F-072A3D43/fme-bcm/hs.xsl/21.htm>].
200. Moissl UM, Wabel P, Chamney PW, Bosaeus I, Levin NW, Bosy-Westphal A, et al. Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. *Physiological measurement*. 2006;27(9):921-33.
201. Wabel P, Chamney P, Moissl U, Jirka T. Importance of whole-body bioimpedance spectroscopy for the management of fluid balance. *Blood Purif*. 2009;27(1):75-80.
202. Huan-Sheng C, Yeong-Chang C, Ming-Hsing H, Fan-Lieh T, Chu-Cheng L, Tsai-Kun W, et al. Application of bioimpedance spectroscopy in Asian dialysis patients (ABISAD-III): a randomized controlled trial for clinical outcomes. *International urology and nephrology*. 2016;48(11):1897-909.
203. Hur E, Usta M, Toz H, Asci G, Wabel P, Kahvecioglu S, et al. Effect of fluid management guided by bioimpedance spectroscopy on cardiovascular parameters in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(6):957-65.
204. Keane DF, Baxter P, Lindley E, Moissl U, Pavitt S, Rhodes L, et al. The Body Composition Monitor: a flexible tool for routine fluid management across the haemodialysis population. *Biomed Phys Eng Express*. 2017;3(3):035017.
205. Onofriescu M, Hogas S, Voroneanu L, Apetrii M, Nistor I, Kanbay M, et al. Bioimpedance-guided fluid management in maintenance hemodialysis: a pilot randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(1):111-8.
206. Onofriescu M, Mardare NG, Segall L, Voroneanu L, Cusai C, Hogas S, et al. Randomized trial of bioelectrical impedance analysis versus clinical criteria for guiding ultrafiltration in hemodialysis patients: effects on blood pressure, hydration status, and arterial stiffness. *International urology and nephrology*. 2012;44(2):583-91.
207. Deutschland FMCG. Messung & Handhabung [<http://www.bcm-fresenius.de/9.htm>].
208. Eiam-Ong S, Sitprija V. Comorbidities in patients with end-stage renal disease in developing countries. *Artificial organs*. 2002;26(9):753-6.
209. Metcalfe W, Khan IH, Prescott GJ, Simpson K, MacLeod AM. Can we improve early mortality in patients receiving renal replacement therapy? *Kidney international*. 2000;57(6):2539-45.

210. Hoogeveen EK, Halbesma N, Rothman KJ, Stijnen T, van Dijk S, Dekker FW, et al. Obesity and mortality risk among younger dialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2012;7(2):280-8.
211. Kramer HJ, Saranathan A, Luke A, Durazo-Arvizu RA, Guichan C, Hou S, et al. Increasing body mass index and obesity in the incident ESRD population. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006;17(5):1453-9.
212. Kaizu Y, Ohkawa S, Odamaki M, Ikegaya N, Hibi I, Miyaji K, et al. Association between inflammatory mediators and muscle mass in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(2):295-302.
213. Domański M, Ciechanowski K. Sarcopenia: A Major Challenge in Elderly Patients with End-Stage Renal Disease. *Journal of Aging Research*. 2012;2012:754739.
214. Hara H, Nakamura Y, Hatano M, Iwashita T, Shimizu T, Ogawa T, et al. Protein Energy Wasting and Sarcopenia in Dialysis Patients. *Contributions to nephrology*. 2018;196:243-9.
215. Gracia-Iguacel C, Gonzalez-Parra E, Perez-Gomez MV, Mahillo I, Egido J, Ortiz A, et al. Prevalence of protein-energy wasting syndrome and its association with mortality in haemodialysis patients in a centre in Spain. *Nefrologia*. 2013;33(4):495-505.
216. Obi Y, Qader H, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Latest consensus and update on protein-energy wasting in chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(3):254-62.
217. Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2018;33(suppl_3):iii35-iii40.
218. Keane WF, Collins AJ. Influence of co-morbidity on mortality and morbidity in patients treated with hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 1994;24(6):1010-8.
219. Khan IH, Catto GR, Edward N, Fleming LW, Henderson IS, MacLeod AM. Influence of coexisting disease on survival on renal-replacement therapy. *Lancet (London, England)*. 1993;341(8842):415-8.
220. Miskulin D, Bragg-Gresham J, Gillespie BW, Tentori F, Pisoni RL, Tighiouart H, et al. Key comorbid conditions that are predictive of survival among hemodialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2009;4(11):1818-26.
221. Friedman AN, Fadem SZ. Reassessment of albumin as a nutritional marker in kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2010;21(2):223-30.
222. Jadeja YP, Kher V. Protein energy wasting in chronic kidney disease: An update with focus on nutritional interventions to improve outcomes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(2):246-51.

223. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, Kuwae N, McAllister CJ, Alcorn H, Jr., Kopple JD, et al. Revisiting mortality predictability of serum albumin in the dialysis population: time dependency, longitudinal changes and population-attributable fraction. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(9):1880-8.
224. Stenvinkel P. Can treating persistent inflammation limit protein energy wasting? *Seminars in dialysis*. 2013;26(1):16-9.
225. Hakim RM, Lowrie E. Obesity and mortality in ESRD: is it good to be fat? *Kidney international*. 1999;55(4):1580-1.
226. Yilmaz Z, Yildirim Y, Aydin FY, Aydin E, Kadiroglu AK, Yilmaz ME, et al. Evaluation of fluid status related parameters in hemodialysis and peritoneal dialysis patients: Clinical usefulness of bioimpedance analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2014;50(5):269-74.
227. Sica DA. Diuretic use in renal disease. *Nature reviews Nephrology*. 2011;8(2):100-9.
228. P.K. H. Hypervolämie als Ursache für eine art. Hypertonie 29. Wissenschaftlicher Kongress der Deutschen Hochdruckliga. 29. Wissenschaftlicher Kongress der Deutschen Hochdruckliga. 2006;29.
229. Koc M, Toprak A, Tezcan H, Bihorac A, Akoglu E, Ozener IC. Uncontrolled hypertension due to volume overload contributes to higher left ventricular mass index in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(9):1661-6.
230. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69 Suppl 1:S4-9.
231. Sanada F, Taniyama Y, Muratsu J, Otsu R, Shimizu H, Rakugi H, et al. Source of Chronic Inflammation in Aging. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:12.
232. Rea IM, Gibson DS, McGilligan V, McNerlan SE, Alexander HD, Ross OA. Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines. *Front Immunol*. 2018;9:586.
233. Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(suppl_3):iii35-iii40.
234. Golia E, Limongelli G, Natale F, Fimiani F, Maddaloni V, Pariggiano I, et al. Inflammation and cardiovascular disease: from pathogenesis to therapeutic target. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(9):435.
235. Lüscher TF. Inflammation: the new cardiovascular risk factor. *Eur Heart J*. 2018;39(38):3483-7.
236. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation*. 2004;109(21 Suppl 1):Ii2-10.
237. Kim EJ, Choi MJ, Lee JH, Oh JE, Seo JW, Lee YK, et al. Extracellular Fluid/Intracellular Fluid Volume Ratio as a Novel Risk Indicator for All-Cause

- Mortality and Cardiovascular Disease in Hemodialysis Patients. *PloS one*. 2017;12(1):e0170272.
238. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2002;39(1):10-5.
239. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121(4):505-11.
240. Sarafidis PA, Loutradis C, Karpetas A, Tzanis G, Piperidou A, Koutroumpas G, et al. Ambulatory Pulse Wave Velocity Is a Stronger Predictor of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality Than Office and Ambulatory Blood Pressure in Hemodialysis Patients. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2017;70(1):148-57.
241. Jacobs LH, van de Kerkhof JJ, Mingels AM, Passos VL, Kleijnen VW, Mazairac AH, et al. Inflammation, overhydration and cardiac biomarkers in haemodialysis patients: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(1):243-8.
242. Hung SC, Lai YS, Kuo KL, Tarng DC. Volume overload and adverse outcomes in chronic kidney disease: clinical observational and animal studies. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(5).
243. Risovic I, Vlatkovic V, Popovic-Pejicic S, Trbojevic-Stankovic J. Relationship Between Leptin Level, Inflammation, and Volume Status in Maintenance Hemodialysis Patients. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*. 2019;23(1):59-64.
244. Hirai K, Ookawara S, Morishita Y. Sarcopenia and Physical Inactivity in Patients With Chronic Kidney Disease. *Nephro-urology monthly*. 2016;8(3):e37443.
245. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Relative contributions of nutrition and inflammation to clinical outcome in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(6):1343-50.
246. Stenvinkel P, Alvestrand A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. *Seminars in dialysis*. 2002;15(5):329-37.
247. Cooper BA, Penne EL, Bartlett LH, Pollock CA. Protein malnutrition and hypoalbuminemia as predictors of vascular events and mortality in ESRD. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(1):61-6.
248. Fouque D, Vennegoor M, ter Wee P, Wanner C, Basci A, Canaud B, et al. EBPG guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22 Suppl 2:ii45-87.
249. Fung F, Sherrard DJ, Gillen DL, Wong C, Kestenbaum B, Seliger S, et al. Increased risk for cardiovascular mortality among malnourished end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(2):307-14.

250. Ikizler TA, Greene JH, Wingard RL, Parker RA, Hakim RM. Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1995;6(5):1386-91.
251. Kaysen GA, Chertow GM, Adhikarla R, Young B, Ronco C, Levin NW. Inflammation and dietary protein intake exert competing effects on serum albumin and creatinine in hemodialysis patients. *Kidney international*. 2001;60(1):333-40.
252. Leon JB, Majerle AD, Soinski JA, Kushner I, Ohri-Vachaspati P, Sehgal AR. Can a nutrition intervention improve albumin levels among hemodialysis patients? A pilot study. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2001;11(1):9-15.
253. Pifer TB, McCullough KP, Port FK, Goodkin DA, Maroni BJ, Held PJ, et al. Mortality risk in hemodialysis patients and changes in nutritional indicators: DOPPS. *Kidney international*. 2002;62(6):2238-45.
254. Valtuille R, Casos ME, Fernandez EA, Guinsburg A, Marelli C. Nutritional Markers and Body Composition in Hemodialysis Patients. *Int Sch Res Notices*. 2015;2015:695263.
255. Beddhu S, Kaysen GA, Yan G, Sarnak M, Agodoa L, Ornt D, et al. Association of serum albumin and atherosclerosis in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(4):721-7.
256. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Hypoalbuminemia, cardiac morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1996;7(5):728-36.
257. Iseki K, Yamazato M, Tozawa M, Takishita S. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney international*. 2002;61(5):1887-93.
258. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis*. 1990;15(5):458-82.
259. Owen WF, Jr., Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *The New England journal of medicine*. 1993;329(14):1001-6.
260. Owen WF, Lowrie EG. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney international*. 1998;54(2):627-36.
261. Karlsruhe MLDV. Albumin (Serum) 2011 [updated 20.11.2011. <http://www.laborvolkmann.de/analysenspektrum/DOCS/00/albumin-serum.pdf>].
262. Moshage HJ, Janssen JA, Franssen JH, Hafkenscheid JC, Yap SH. Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *The Journal of clinical investigation*. 1987;79(6):1635-41.

263. Kaysen GA. Biological basis of hypoalbuminemia in ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1998;9(12):2368-76.
264. Kaysen GA, Greene T, Daugirdas JT, Kimmel PL, Schulman GW, Toto RD, et al. Longitudinal and cross-sectional effects of C-reactive protein, equilibrated normalized protein catabolic rate, and serum bicarbonate on creatinine and albumin levels in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(6):1200-11.
265. Stenvinkel P, Barany P, Chung SH, Lindholm B, Heimbürger O. A comparative analysis of nutritional parameters as predictors of outcome in male and female ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(7):1266-74.
266. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(10):1731-7.
267. Cozzolino M, Mangano M, Stucchi A, Ciceri P, Conte F, Galassi A. Cardiovascular disease in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(suppl_3):iii28-iii34.
268. Kaur G, Bagam P, Pinkston R, Singh DP, Batra S. Cigarette smoke-induced inflammation: NLRP10-mediated mechanisms. *Toxicology*. 2018;398-399:52-67.
269. Rymarz A, Gibinska J, Zajbt M, Piechota W, Niemczyk S. Low lean tissue mass can be a predictor of one-year survival in hemodialysis patients. *Renal failure*. 2018;40(1):231-7.
270. Axelsson J, Rashid Qureshi A, Suliman ME, Honda H, Pecoits-Filho R, Heimbürger O, et al. Truncal fat mass as a contributor to inflammation in end-stage renal disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80(5):1222-9.
271. Carvalho LK, Barreto Silva MI, da Silva Vale B, Bregman R, Martucci RB, Carrero JJ, et al. Annual variation in body fat is associated with systemic inflammation in chronic kidney disease patients Stages 3 and 4: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(4):1423-8.
272. Cordeiro AC, Qureshi AR, Stenvinkel P, Heimbürger O, Axelsson J, Barany P, et al. Abdominal fat deposition is associated with increased inflammation, protein-energy wasting and worse outcome in patients undergoing haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(2):562-8.
273. Ishimura E, Okuno S, Tsuboniwa N, Shoji S, Yamakawa T, Nishizawa Y, et al. Relationship between fat mass and serum high-sensitivity C-reactive protein levels in prevalent hemodialysis patients. *Nephron Clinical practice*. 2011;119(4):c283-8.
274. Odamaki M, Furuya R, Ohkawa S, Yoneyama T, Nishikino M, Hishida A, et al. Altered abdominal fat distribution and its association with the serum lipid profile in non-diabetic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(10):2427-32.
275. Yamauchi T, Kuno T, Takada H, Nagura Y, Kanmatsuse K, Takahashi S. The impact of visceral fat on multiple risk factors and carotid atherosclerosis in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(9):1842-7.

276. Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, Fryzek J, McLaughlin JK, Nyren O. Obesity and risk for chronic renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006;17(6):1695-702.
277. Kramer H, Luke A, Bidani A, Cao G, Cooper R, McGee D. Obesity and prevalent and incident CKD: the Hypertension Detection and Follow-Up Program. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(4):587-94.
278. Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Molecular medicine (Cambridge, Mass)*. 2008;14(3-4):222-31.
279. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes*. 2007;56(4):1010-3.
280. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation*. 2003;112(12):1785-8.
281. Witasp A, Carrero JJ, Heimbürger O, Lindholm B, Hammarqvist F, Stenvinkel P, et al. Increased expression of pro-inflammatory genes in abdominal subcutaneous fat in advanced chronic kidney disease patients. *Journal of internal medicine*. 2011;269(4):410-9.
282. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. *The American journal of clinical nutrition*. 1998;68(4):899-917.
283. Elsayed EF, Sarnak MJ, Tighiouart H, Griffith JL, Kurth T, Salem DN, et al. Waist-to-hip ratio, body mass index, and subsequent kidney disease and death. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(1):29-38.
284. Elsayed EF, Tighiouart H, Weiner DE, Griffith J, Salem D, Levey AS, et al. Waist-to-hip ratio and body mass index as risk factors for cardiovascular events in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(1):49-57.
285. Kramer H, Tuttle KR, Leehey D, Luke A, Durazo-Arvizu R, Shoham D, et al. Obesity management in adults with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(1):151-65.
286. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *The New England journal of medicine*. 2008;359(20):2105-20.
287. Postorino M, Marino C, Tripepi G, Zoccali C. Abdominal obesity and all-cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(15):1265-72.
288. Stenvinkel P, Lindholm B. Resolved: being fat is good for dialysis patients: the Godzilla effect: con. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2008;19(6):1062-4.

289. Zoccali C. The obesity epidemics in ESRD: from wasting to waist? *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(2):376-80.
290. Valdez R, Seidell JC, Ahn YI, Weiss KM. A new index of abdominal adiposity as an indicator of risk for cardiovascular disease. A cross-population study. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1993;17(2):77-82.
291. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 1987;11(1):8-13.
292. Carrero JJ, Kyriazis J, Sonmez A, Tzanakis I, Qureshi AR, Stenvinkel P, et al. Prolactin levels, endothelial dysfunction, and the risk of cardiovascular events and mortality in patients with CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2012;7(2):207-15.
293. Carrero JJ, Qureshi AR, Nakashima A, Arver S, Parini P, Lindholm B, et al. Prevalence and clinical implications of testosterone deficiency in men with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(1):184-90.
294. Gungor O, Kircelli F, Carrero JJ, Asci G, Toz H, Tatar E, et al. Endogenous testosterone and mortality in male hemodialysis patients: is it the result of aging? *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2010;5(11):2018-23.
295. Yilmaz MI, Sonmez A, Qureshi AR, Saglam M, Stenvinkel P, Yaman H, et al. Endogenous testosterone, endothelial dysfunction, and cardiovascular events in men with nondialysis chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(7):1617-25.
296. Carrero JJ, Stenvinkel P. The vulnerable man: impact of testosterone deficiency on the uraemic phenotype. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(11):4030-41.
297. Langen RC, Schols AM, Kelders MC, Wouters EF, Janssen-Heininger YM. Inflammatory cytokines inhibit myogenic differentiation through activation of nuclear factor-kappaB. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2001;15(7):1169-80.
298. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G, et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2013;23(2):77-90.
299. Price SR, Gooch JL, Donaldson SK, Roberts-Wilson TK. Muscle atrophy in chronic kidney disease results from abnormalities in insulin signaling. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2010;20(5 Suppl):S24-8.

300. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and ageing*. 2010;39(4):412-23.
301. Mitch WE, Goldberg AL. Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. *The New England journal of medicine*. 1996;335(25):1897-905.

7 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------------------|---|
| AB | Antibiotika |
| ACE | Angiotensin converting enzyme |
| ANP | Atrial natriuretic peptide |
| APD | Automatic peritoneal dialysis |
| Art.HT | Arterielle Hypertonie |
| AT1RB | Angiotensin-1-Rezeptorblocker |
| ATM | Adipose-Tissue-Mass |
| ATP | Adenosin-Triphosphat |
| BcM | Body cell mass |
| BCM | Body-Composition-Monitor |
| BD | Blutdruck |
| BDdiast. | Diastolischer Blutdruck |
| BDsyst. | Systolischer Blutdruck |
| BIA | Bioimpedanzanalyse |
| BIS | Bioimpedanzspektroskopie |
| BMI | Body-Mass-Index |
| BNP | Brain natriuretic peptide |
| BW | Body weight |
| Ca ²⁺ ges. | Gesamtkalzium |
| CAPD | Continuous ambulant peritoneal dialysis |
| CCB | Calcium channel blocker |
| CI | Conicity index |
| CKD | Chronic kidney disease |
| CKD-EPI | Chronic kidney disease - Epidemiology Collaboration |
| COPD | Chronic obstructive pulmonary disease |
| CRIC | Chronic renal insufficiency |
| DEXA | Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometry |
| DfGN | Deutsche Gesellschaft für Nephrologie |
| DM | Diabetes mellitus |
| DP | Dialysepflichtigkeit |

| | |
|------------------|---|
| E/I | Verhältnis des Volumens von Extrazellulär- zu Intrazellulärwasser |
| eA | Erwartete Anzahl |
| EcM | Extracellulärmasse |
| ECW | Extracellulärwasser |
| EPO | Erythropoetin |
| ERA | European-Renal-Association |
| ERA-EDTA | European-Renal-Association - European-Dialysis- and -Transplant-Association |
| ESRD | End stage renal disease |
| EZR | Extrazellulärraum |
| FFM | Fat free mass |
| FGF23 | Fibroblast-Growth-Factor 23 |
| FM | Fat mass |
| FTI | Fat-Tissue-Index |
| FTI-Gruppe | Fat-Tissue-Index-Gruppe |
| FTM | Fat-Tissue-Mass |
| GFR | Glomeruläre Filtrationsrate |
| GIT-KH | Gastrointestinaltrakt-Krankheit |
| GN | Glomerulonephritis |
| HD | Hämodialyse |
| HDF | Hämodiafiltration |
| HDL | High density lipoprotein cholesterol |
| HF | Hämofiltration |
| HI | Herzinsuffizienz |
| HST | Harnstoff |
| ICW | Intracellulärwasser |
| IDEAL | Initiating dialysis early and late |
| IGF-1 | Insulin-like-Growth-Factor-1 |
| IL2/4/6/8/10/17a | Interleukin-2/-4/-6/-8/-10/-17a |
| IQR | Interquartile range (Interquartilbereich) |
| ISRNM | International Society of Renal Nutrition and Metabolism |
| IZR | Intrazellulärraum |
| K+ | Kalium |

| | |
|--------------|---|
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| Krea | Kreatinin |
| LBP | Lipopolysaccharid-Binding-Protein |
| LDL | Low density lipoprotein cholesterol |
| LTI | Lean-Tissue-Index |
| LTI-Gruppe | Lean-Tissue-Index-Gruppe |
| LTM | Lean-Tissue-Mass |
| LVMI | Linksventrikulärer Massenindex |
| M | Männlich |
| MAP | Mean arterial pressure |
| MIA-Syndrome | Malnutrition-inflammation-atherosclerosis-syndrome |
| MICS | Malnutrition-inflammation-cachexia-syndrome |
| MONDO | Monitoring dialysis outcome |
| MW | Mittelwert |
| Na+ | Natrium |
| NH | Normohydrated |
| NH-Gruppe | Normohydrated-Gruppe |
| NK-Zellen | Natürliche Killerzellen |
| OH-Gruppe | Overhydrated-Gruppe |
| OH-Wert | Overhydration-Wert |
| pAVK | Periphere arterielle Verschlusskrankheit |
| PD | Peritonealdialyse |
| PEW | Protein-Energy-Wasting |
| PHT | Pulmonale Hypertonie |
| PTH | Parathormon |
| PWV | Pulse wave velocity |
| RAAS | Renin-Angiotensin-Aldosteron-System |
| RANK | Receptor Activator of Nuclear factor κ -light-chain-enhancer of activated B-cells |
| SD | Standard deviation (Standardabweichung) |
| SGA | Subjective Global Assessment |
| System-KH | Systemkrankheit |
| TAG | Triacylglycerid |

| | |
|---------------|------------------------------|
| TBW | Total-BodyWater |
| TMP | Transmembrane Pressure |
| TNF- α | Tumornekrosefaktor- α |
| UF | Ultrafiltration |
| UFR | Ultrafiltrationsrate |
| UH-Gruppe | Underhydrated-Gruppe |
| V(Urea) | Harnstoffverteilungsvolumen |
| W | Weiblich |

8 Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: BCM-Parameter..... | 39 |
| Tabelle 2: Labormaterialien..... | 42 |
| Tabelle 3: Laborparameter aus Patientenakten..... | 44 |
| Tabelle 4: Skalierung und Verteilung der analysierten Variablen..... | 47 |
| Tabelle 5: Dialysespezifische, klinische und BCM-spezifische Charakteristika (unterteilt nach Hydrierungsgruppe)..... | 59 |
| Tabelle 6: Kardiovaskuläre Risikofaktoren (unterteilt nach Hydrierungsgruppe)..... | 61 |
| Tabelle 7: Komorbiditätenrate (unterteilt nach Hydrierungsgruppen)..... | 64 |
| Tabelle 8: Allgemeine Laborwerte (unterteilt nach Hydrierungsgruppe)..... | 66 |
| Tabelle 9: Inflammationswerte im Blut (unterteilt nach Hydrierungsgruppe)..... | 68 |
| Tabelle 10: Korrelation zwischen OH-Wert und Inflammationsparametern im Blut innerhalb der Overhydrated-Gruppe..... | 70 |
| Tabelle 11: Korrelation zwischen OH-Wert und Inflammationsparametern im Blut innerhalb der Normohydrated-Gruppe..... | 71 |
| Tabelle 12: Infektion/Inflammation in medizinischer Vorgeschichte (letzte 24 Monate, unterteilt nach Hydrierungsgruppe)..... | 75 |
| Tabelle 13: Korrelation zwischen OH-Wert und Parametern bezüglich Infektion/Inflammation in medizinischer Vorgeschichte innerhalb der Overhydrated-Gruppe..... | 77 |
| Tabelle 14: Korrelation zwischen OH-Wert und Parametern bezüglich Infektion/Inflammation in medizinischer Vorgeschichte innerhalb der Normohydrated-Gruppe..... | 77 |
| Tabelle 15: Korrelation zwischen FTI und dialysespezifischen, klinischen und allgemeinen laborchemischen Parametern..... | 80 |
| Tabelle 16: Korrelation zwischen LTI und dialysespezifischen, klinischen und allgemeinen laborchemischen Parametern..... | 83 |
| Tabelle 17: Korrelation zwischen FTI und kardiovaskulären Risikofaktoren..... | 86 |
| Tabelle 18: Korrelation zwischen LTI und kardiovaskulären Risikofaktoren..... | 88 |
| Tabelle 19: Korrelation zwischen FTI und Komorbiditäten..... | 90 |
| Tabelle 20: Korrelation zwischen LTI und Komorbiditäten..... | 90 |
| Tabelle 21: Korrelation zwischen FTI und Inflammationsparametern im Blut..... | 93 |
| Tabelle 22: Korrelation zwischen FTI und Parametern bezüglich Infektion/Inflammation in medizinischer Vorgeschichte..... | 93 |
| Tabelle 23: Korrelation zwischen LTI und Inflammationsparametern im Blut..... | 95 |

| | |
|--|----|
| Tabelle 24: Korrelation zwischen LTI Parametern bezüglich Infektion/Inflammation in medizinischer Vorgeschichte..... | 95 |
|--|----|

9 Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Volumen- und Körperzusammensetzungsmodell, nach (199)..... | 34 |
| Abbildung 2: Berechnung der Körperzusammensetzung anhand des Körperzusammensetzungsmodells, nach (199)..... | 36 |
| Abbildung 3: Eingeschlossenes Dialysekollektiv | 51 |
| Abbildung 4: Altersverteilung des Dialysekollektivs | 53 |
| Abbildung 5: Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz..... | 55 |
| Abbildung 6: Anzahl der Patienten in den verschiedenen Hydrierungsgruppen..... | 57 |
| Abbildung 7: Unterschiede bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren zwischen den Hydrierungsgruppen..... | 62 |
| Abbildung 8: Signifikante Korrelation zwischen OH- und IL17a-Wert innerhalb der Normohydrated-Gruppe | 73 |
| Abbildung 9: Signifikante Korrelationen zwischen FTI und dialysespezifischen, klinischen und allgemeinen laborchemischen Parametern..... | 81 |
| Abbildung 10: Signifikante Korrelationen zwischen LTI und dialysespezifischen, klinischen und allgemeinen laborchemischen Parametern | 84 |

10 Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig angefertigt habe. Es wurden nur die in der Arbeit ausdrücklich benannten Quellen und Hilfsmittel benutzt. Wörtlich oder sinngemäß übernommenes Gedankengut habe ich als solches kenntlich gemacht.

11 Danksagung

Hiermit möchte ich mich an erster Stelle an PD Dr. med. Christoph Schmaderer und Herrn Dr. med. Georg Lorenz bedanken. Sie haben mir das Dissertationsthema überlassen sowie mir das Vertrauen geschenkt, die klinische Studie am Patienten durchzuführen und meine Promotion abzuschließen. Ferner möchte ich mich bei PD Dr. med. Christoph Schmaderer für die Organisation und Leitung der informativen und lehrreichen Doktorandenseminare bedanken. Herrn Dr. med. Georg Lorenz möchte ich zusätzlich für seine professionelle, zuverlässige und angenehme Betreuung dieser Arbeit danken.

Darüberhinaus möchte ich meine Danksagung bezüglich der nephrologische Abteilung des Klinikums Rechts der Isar sowie der Mitarbeiter des nephrologischen Forschungslabors ausweiten. 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. Den Kern meiner Danksagung möchte ich an dieser Stelle allen teilnehmenden Patienten widmen.

Meinen ehemaligen Studienkollegen der Arbeitsgruppe „Acetat/Citrat“ möchte ich ganz herzlich für die kooperative, bereichernde gemeinsame Zeit und jegliche Unterstützung danken.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und Freunden sowie allen Nahestehenden für die tagtägliche Unterstützung und Zuspriechung von Herzen bedanken.