

Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. B. Osten)

Der Einfluss von Volumen- und Ernährungsstatus auf die Mikroinflammation bei Hämodialysepatienten

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von : Katharina Angermann, geb. Hauser

geb. am : 06. Februar 1970 **in** : Zeitz

Gutachter :

1. Prof. Dr. P. Jehle

2. PD Dr. H. Finn

15.07.2008

22.12.2008

urn:nbn:de:gbv:3-000015106

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000015106>]

MEINER FAMILIE GEWIDMET

Referat und bibliographische Beschreibung

Die Mikroinflammation wurde als ein wichtiger neuer kardiovaskulärer Risikofaktor identifiziert. Bei der kongestiven Herzinsuffizienz wird die vaskuläre Druckerhöhung im Intestinum für eine Schrankenstörung der Darmwand verantwortlich gemacht, die zum Eintritt von Endotoxinen in den Kreislauf führen kann und letztlich in einer Inflammation des Organismus mit messbarem CrP-Anstieg resultiert.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit galt es zu überprüfen, ob eine Überwässerung beim Dialysepatienten, bei der ein der Herzinsuffizienz ähnlicher Pathomechanismus vermutet werden kann, ebenfalls zu einer entzündlichen Antwort des Körpers führt. Untersucht wurden unter anderem die typischen laborchemischen Inflammations- und infektassoziierten Parameter CrP, Serum Amyloid A (SAA), Albumin und IgG.

Für die Bestimmung des Hydratationsstatus bei 77 Dialysepatienten (36 w, 41 m, Alter: 61,4 J.) wurden zwei etablierte Methoden (Vena-cava-Sonographie, Bioimpedanzanalyse) und ein relativ neues Verfahren (Pulsatilitätsanalyse mittels Doppler-Sonographie der Vena femoralis) verwendet. Die Vena-cava-Sonographie und die Beurteilung der Pulsatilität in der Vena femoralis (als Zeichen eines erhöhten Füllungszustandes des Venensystems) erwiesen sich in der Einschätzung des Hydratationsstatus als annähernd gleichwertig.

Es zeigte sich, dass bei überwässerten Hämodialysepatienten in höherem Maße eine Mikroinflammation zu verzeichnen ist. Diese ist hierbei durch eine signifikant ($p < 0,05$) erhöhte CrP- und SAA-Serum-Konzentration charakterisiert. Ein reduzierter Ernährungsstatus korrelierte bei diesen Untersuchungen nicht signifikant mit dem Auftreten einer Mikroinflammation.

Mit den Ergebnissen dieser Untersuchungen wurde erstmals eine Brücke geschlagen zwischen einem wichtigen kardiologisch definierten Pathomechanismus und der Überwässerung bei Hämodialysepatienten. Dies unterstreicht auch die Bemühungen um ein adäquates Flüssigkeitsmanagement bei dieser Patientengruppe.

Angermann, Katharina: Der Einfluss von Volumen- und Ernährungsstatus auf die Mikroinflammation bei Hämodialysepatienten.
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,
Medizinische Fakultät,
Dissertation, 58 Seiten, 2008

Inhaltsverzeichnis

		<i>Seite</i>
1	Einleitung	1
1.1	Bedeutung von Volumen- und Ernährungsstatus bei Hämodialysepatienten	1
1.2	Fragestellung (Hypothesen)	2
2	Theoretische Grundlagen	3
2.1	Bestimmung des Volumenstatus	3
2.1.1	<i>Klinische Untersuchungsmethoden</i>	3
2.1.2	<i>Sonographie der Vena cava inferior (VCI)</i>	6
2.1.3	<i>Pulsatilität der Vena femoralis (VF)</i>	7
2.1.4	<i>Laborchemische Parameter</i>	8
2.1.5	<i>Weitere Methoden (Röntgen-Thorax, Sonographie-Thorax, PiCCo-System)</i>	9
2.2	Bestimmung des Ernährungsstatus	10
2.2.1	<i>Klinische Untersuchungsmethoden</i>	10
2.2.2	<i>Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)</i>	11
2.2.3	<i>Laborchemische Parameter</i>	12
2.2.4	<i>Weitere Methoden (Gesamtkörper-Kaliumbestimmung, Gesamtkörper-DEXA)</i>	13
2.3	Untersuchte Laborparameter	14
2.3.1	<i>Nierenfunktionsparameter (Cystatin C, β_2-Mikroglobulin)</i>	14
2.3.2	<i>Inflammations- und infektassoziierte Parameter (CrP, SAA, Albumin, IgG)</i>	15
3	Patienten, Material und Methodik	17
3.1	Charakteristik des Patientengutes	17
3.1.1	<i>Alter, Geschlecht und Dialysedauer</i>	17
3.1.2	<i>Gruppeneinteilungen der Patienten</i>	17
3.1.3	<i>Renale Grunderkrankungen und Komorbiditäten</i>	18
3.1.4	<i>Klinische Parameter</i>	19

3.2	Messmethoden und Messprinzipien der untersuchten Laborparameter	20
3.2.1	<i>Nierenfunktionsparameter (Cystatin C, β_2-Mikroglobulin)</i>	20
3.2.2	<i>Inflammations- und infektassoziierte Parameter (CrP, SAA, Albumin, IgG)</i>	21
3.3	Technische Messmethoden	23
3.3.1	<i>Querschnittsform der Vena cava inferior (VCI)</i>	23
3.3.2	<i>Messung der Pulsatilität der Vena femoralis (VF)</i>	23
3.3.3	<i>Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)</i>	23
3.4	Statistik	24
4	Ergebnisse	25
4.1	Klinische Daten	25
4.1.1	<i>Trockengewicht</i>	25
4.1.2	<i>Blutdruck</i>	25
4.1.3	<i>Restdiurese</i>	25
4.2	Bestimmung des Volumenstatus und der Inflammation	26
4.2.1	<i>Bedeutung des Querschnittes der Vena cava inferior (VCI)</i>	26
4.2.2	<i>Wertigkeit der Pulsatilität der Vena femoralis (VF) vor der Dialyse</i>	27
4.2.3	<i>Wertigkeit der Pulsatilität der Vena femoralis (VF) nach der Dialyse</i>	28
4.2.4	<i>Vergleich der beiden sonographischen Verfahren zur Hydratationsmessung</i>	29
4.3	Bestimmung des Ernährungszustandes	30
4.3.1	<i>Albumin</i>	30
4.3.2	<i>Body Mass Index (BMI)</i>	31
4.3.3	<i>Phasenwinkel</i>	31
4.3.4	<i>Korrelationsanalyse zwischen Parametern des Ernährungsstoffwechsels und der Inflammation bzw. Infektassoziation</i>	32
4.4	Abhängigkeit des Inflammationsstatus von der Nierenrestfunktion	33

5	Diskussion	35
5.1	Klinische Daten	35
5.2	Inflammation und Volumenstatus	36
5.3	Inflammation und Ernährungsstatus	37
5.4	Abhängigkeit des Volumenstatus und der Inflammation von der Nierenrestfunktion	39
5.5	Konsequenzen für die Praxis	39
6	Zusammenfassung	40
7	Literaturverzeichnis	41
8	Anlagen	53
8.1	prä-dialytischer Datenvergleich zwischen überwässerten (Gruppe A: „pulsatil“) und nicht überwässerten (Gruppe B: „nicht pulsatil“) Patienten	53
8.2	postdialytischer Datenvergleich zwischen überwässerten (Gruppe C: „pulsatil“) und nicht überwässerten (Gruppe D: „nicht pulsatil“) Patienten	54
8.3	Datenvergleich zwischen den Vena cava - Gruppen (Gruppe 1: ü/ü, Gruppe 2: ü/n, Gruppe 3: n/n)	55
9	Thesen	57

Abkürzungen

A	Arterie
ANP	atrial natriuretic peptide; Atriales Natriuretisches Peptid
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body Mass Index
BNP	B-type natriuretic peptide; Natriuretisches Peptid Typ B
cGMP	cyclic guanosine monophosphat; zyklisches Guanosinmonophosphat
CrP	c-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DEXA	Dual-Energy X-ray Absorptiometry (Röntgenstrahlabsorptiometrie)
EZR	Extrazellularraum
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HD	Hämodialyse
HK	Hämatokrit
HLA	Human Leukocyte Antigen
HWZ	Halbwertszeit
IGF-1	insulin-like-growth-factor 1
IgG	Immunglobulin G
IZR	Intrazellularraum
K	Kalium
kDa	Kilodalton
KG	Körpergewicht
KHK	koronare Herzerkrankung
m	männlich
MG	Molekulargewicht
MIA-Syndrom	Malnutrition, Inflammation, Atherosklerose-Syndrom
MIS	Malnutrition-Inflammations-Score
mmHg	millimeter Quecksilbersäule
MNA	Mini Nutritional Assessment
MRT	Magnetresonanztomographie
Na	Natrium
Na-K-ATP	Natrium-Kalium-Adenosintriphosphatase
NMR	Nuclear Magnetic Resonance Technik = MRT
NRS	Nutritional Risk Screening
n.s.	nicht signifikant

n.ü.	nicht überwässert
NW	Normalwert
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PICCo-System	Pulse Contour Cardiac Output-System
pw-Doppler	pulsed wave-Doppler
RR	Riva-Rocci (Blutdruck)
SAA	Serumamyloid-A
SGA	Subjective Global Assessment
TG	Trockengewicht
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
ü	überwässert
UF	Ultrafiltration
US	Untersuchung
VCI	Vena cava inferior
VCID	Vena cava inferior Durchmesser
VF	Vena femoralis
w	weiblich
ZVD	zentraler Venendruck

1 Einleitung

1.1 Bedeutung von Volumen- und Ernährungsstatus bei Hämodialysepatienten

Zu den Dialysequalitätskriterien gehören ultimativ einerseits die Blutdruckeinstellung und das Erreichen des Trockengewichtes sowie auf der anderen Seite auch ein ausreichend guter Ernährungsstatus, da diese Faktoren die Lebensqualität und die Langzeitprognose der Dialysepatienten sowohl positiv als auch negativ beeinflussen können.

Es wird bei jedem Dialysepatienten ein bestimmtes Körpergewicht (KG) festgelegt. Dieses KG wird als Trockengewicht (TG) bezeichnet und soll so gewählt werden, dass der Dialysepatient nach der Dialysesitzung weder als „über- noch als unterwässert“ gilt [14, 33]. Das Flüssigkeitsmanagement ist von außerordentlicher Bedeutung, da der Flüssigkeitsstatus von Dialysepatienten mit der linksventrikulären Hypertrophie und dem diastolischen Blutdruck korreliert. Sowohl eine intravasale Volumenüberladung als auch ein intravasaler Flüssigkeitsmangel beeinflussen Blutdruck und Herzfähigkeit. Beide Richtungen können im Fall des mangelhaften Flüssigkeitsentzuges aber auch im Fall der Überkorrektur zu lebensqualitätseinschränkenden Symptomen führen [15]. Dazu gehören bei der Volumenüberladung die Ödembildung (z.B. Unterschenkelödem, Lidödem, Lungenödem), die Dyspnoe, die Linksherzhypertrophie und der Hypertonus. Als Zeichen für einen Volumenmangel sind Krämpfe, Hypotonie, Exsikkationsdermatose mit Juckreiz, Exanthem, niedriger Turgor und „stehende Hautfalten“, Kopfschmerzen und verstärkter Durst im dialysefreien Intervall zu werten [55].

Neben dem Flüssigkeitshaushalt ist die Ernährung bei Dialysepatienten nicht zu vernachlässigen. Zeichen einer Mangelernährung sowie eine Verminderung der Fett- und Muskelmasse lassen sich bei fast jedem dritten Dialysepatienten feststellen [7, 38]. Insbesondere die bei der prädialytischen chronischen Niereninsuffizienz empfohlene eiweißrestriktive Kost darf keinesfalls bei Langzeitdialysepatienten fortgesetzt werden. Die empfohlene tägliche Proteinaufnahme sollte bei Dialysepatienten $> 1,2$ g und die tägliche Kalorienaufnahme > 35 kcal jeweils pro kg Körpergewicht und Tag liegen. Erst 6-9 Monate nach Dialyseeinleitung kommt es zu einem signifikanten Anstieg des Eiweißkonsums, welcher mit der verabreichten Dialysedosis korreliert [77]. Dieser

Bedarf liegt über dem von Gesunden und begründet sich durch einen gesteigerten Proteinkatabolismus, der chronisch-metabolischen Azidose, der chronischen Inflammation und den Protein- und Aminosäurenverlusten durch die Dialyseverfahren; Peritoneal- und Hämodialyse. Aber auch die chronische Niereninsuffizienz bzw. die Urämie selbst, entweder vor Start der Nierenersatztherapie oder bei inadäquater Dialyseeffektivität, führen zur Abnahme des Appetits und damit zur reduzierten Energieaufnahme (anorektale Malnutrition). Eine zu geringe Protein- und Energiezufuhr ist eine häufige Ursache der Fehlernährung bei Dialysepatienten. Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass eine Malnutrition, dazu zählen Fehl- und Mangelernährung, genauso wie der schlecht eingestellte Volumenstatus mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergehen [58].

1.2 Fragestellung

In dieser Dissertation wurden der Volumen- und Ernährungsstatus von Hämodialysepatienten mittels Sonographie der Vena cava inferior (VCI), die Pulsatilität der Vena femoralis (VF) und die bioelektrische Impedanz (BIA) untersucht. Zusätzlich wurden laborchemische Inflammations- und infektassoziierte Parameter (CrP, SAA, Albumin, IgG) sowie Nierenfunktionsmarker (Cystatin C, β_2 -Mikroglobulin) herangezogen.

Folgende **Hypothesen** sollten überprüft werden:

1. Finden sich im Falle einer sonographisch verifizierten oder einer bioelektrisch nachweisbaren Hyperhydratation bei Hämodialysepatienten erhöhte Inflammationsmarker?
2. Lassen sich zwischen der Sonographie der VCI und der Pulsatilität der VF hinsichtlich der Bestimmung des Volumenstatus Unterschiede erfassen?
3. Wird die Inflammation vom Ernährungszustand der Dialysepatienten beeinflusst?
4. Hat die vorliegende Nierenrestfunktion der Dialysepatienten Einfluss auf den Volumenstatus und die Inflammation?

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Bestimmung des Volumenstatus

2.1.1 Klinische Untersuchungsmethoden

Blutdruckmessung:

Die Blutdruckmessung beruht auf der indirekten auskultatorischen Messung mittels Oberarmmanschette über der A. brachialis beim Auftreten bzw. Verschwinden der Korotkow-Geräusche und wurde 1896 von dem italienischen Kinderarzt Scipione Riva-Rocci beschrieben. Der optimale Blutdruck liegt bei 120/80 mmHg [23].

Die Blutdruckbestimmung ist ein wesentlicher Faktor zur Beurteilung des Volumenstatus von Dialysepatienten [14]. Erhöhte Blutdruckwerte sprechen häufig für eine Überwässerung, stark erniedrigte dagegen für einen Flüssigkeitsmangel oder für einen hohen Flüssigkeitsentzug durch die Dialyse.

Um einen Blutdruckabfall durch die Dialyse zu vermeiden, sollte die Ultrafiltrationsrate an der Dialyse nicht > 750 ml/h betragen. Ist jedoch bei einem Patienten eine hohe Gewichtsabnahme notwendig, so ist die Dialysebehandlungszeit zu verlängern. Alternativ könnte auch eine Sequenzdialyse bzw. isolierte Ultrafiltration (UF) mit einer zu Beginn höheren UF-Rate (1000–1500 ml/h) durchgeführt werden. Letztere ist besonders bei vor der Dialyse hypertensiv entgleister Dialysepatienten in Erwägung zu ziehen.

Außerdem sind weitere blutdruckbeeinflussende Parameter, wie das Trinkverhalten und der Salzkonsum des Patienten, Wiegefehler, die falsche Festlegung des Trockengewichtes sowie auch das aktivierte Renin-Angiotensin-System zu beachten [37].

Der Blutdruck sollte durch die Dialyse möglichst normalisiert werden, wobei dies nur bei etwa $\frac{2}{3}$ der Patienten durch Flüssigkeitsentzug zu erreichen ist. Laut Perez-Garcia *et al.* [74] ist dies auf Festlegung eines falschen Trockengewichtes zurückzuführen. Über die Hälfte aller Dialysepatienten erhalten eine hypertensive Therapie. Die Prävalenz einer arteriellen Hypertonie bei Dialysepatienten wird mit 62 % angegeben [78].

Ödeme:

Ödeme (*Abb. 1*) basieren auf einer Zunahme der Gewebeflüssigkeit im Interstitium, die bis zu 1 Liter betragen kann, bevor eine Schwellung bemerkt wird. Eine abnorme Zunahme der interstitiellen Flüssigkeit mit Ödembildung kann z. B. durch Behinderung des Blutabstroms über die Venen oder Lymphgefäße, durch erhöhte Durchlässigkeit der

Kapillaren für Proteine und anderen Blutbestandteilen oder auch durch veränderte Konzentration des Blutplasmas (Hypalbuminämie) bedingt sein. Je nach Ursache variiert dann die Zusammensetzung der Ödemflüssigkeit.

Die Ödemerfassung erfolgt durch Palpation gegen ein Widerlager und Inspektion. Bleibt nach dem Druck eine deutlich sichtbare oder fühlbare Eindellung zurück, so ist ein Ödem vorhanden [24].

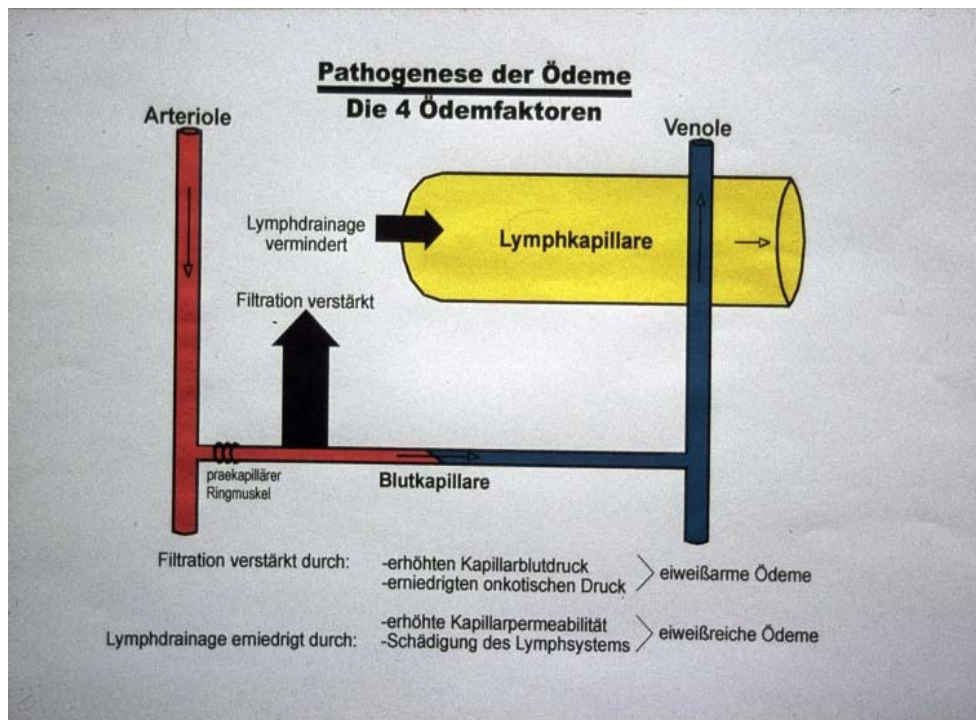


Abb. 1: Pathogenese der Ödeme [31]

Dyspnoe:

Atemnot (Dyspnoe) ist eine subjektive Empfindung. Man hat 'das Gefühl', nicht mehr genug Luft zu bekommen und steigert dadurch seine Atemtätigkeit.

Das Auftreten von Dyspnoe hängt vom Alter, Körpergewicht und Trainingszustand des Patienten sowie insbesondere von kardiopulmonalen Erkrankungen (z.B. Lungenembolie, Lungenödem, Asthmaanfall, Pneumonie, Herzinsuffizienz usw.) ab.

Die meisten Formen und Ursachen der Dyspnoe sind durch Anamnese und klinische Untersuchungen gut zu charakterisieren.

Hautturgor:

Zur Beurteilung des Hautturgors (*Abb.2*) wird mit den Fingern eine Hautfalte abgehoben. Bleibt diese länger stehen, besteht ein Turgorverlust z.B. bei Dehydratation.



Abb. 2: Patient mit „stehenden Hautfalten“

Krämpfe:

Häufige Ursache von Muskelkrämpfen sind hohe Ultrafiltrationsraten während der Dialysebehandlung, die meist mit einem Natriumverlust verbunden sind [89]. Da diese jedoch für eine `normale Dialyse` untypisch sind, sollte man das Trockengewicht sowie die Dialysedurchführung (z.B. Verlängerung der Dialyse, UF-Menge pro Zeiteinheit, Elektrolyte im Blut und im Dialysat) überprüfen.

Abzugrenzen von Muskelkrämpfen o.g. Ursachen sind z.B. das „Restless-leg“- Syndrom im Rahmen der urämischen Polyneuropathie, Muskelkrämpfe bei Hypokalzämie und Hypomagnesiämie, Wadenkrämpfe bei „Krampfadern“, Muskelschmerzen bei arterieller Verschlusskrankheit und Schmerzen bei renaler Osteopathie und anderen Osteopathien [89].

2.1.2 Sonographie der Vena cava inferior (VCI)

Die VCI verändert ihren Durchmesser (Abb. 3a, 3b) je nach Zustand des Flüssigkeitshaushaltes und unterliegt dabei großen interindividuellen Schwankungen [63]. Nimmt der Flüssigkeitsgehalt im Körper zu, weitet sich auch die VCI. Mit der Messung des Durchmessers der Vena cava inferior (VCID) erhält man somit einen Hinweis über den Hydratationszustand des Dialysepatienten [16, 47, 54, 62, 63].

Alle Studien stimmen dahingehend überein, dass der VCID während der Dialysesitzung abnimmt. Dabei korreliert die Abnahme des VCID mit der Gewichtsabnahme [51], mit Änderungen im Blutvolumen [54] und mit einem Abfall der ANP-Konzentration [62]. Auch abdominelle und thorakale Druckschwankungen sowie der zentrale Venendruck (ZVD) [69] wirken sich auf die Form des VCID aus. Liegt jedoch eine Störung der Herzfunktion, insbesondere eine Trikuspidalinsuffizienz vor, wird die Aussage über den Volumenstatus erheblich gestört [86]. Ein weiterer Einflussfaktor ist das Refilling (Nachstrom von Flüssigkeit aus dem interstitiellen Raum in das Gefäßsystem), das nach Dialyseende noch nicht abgeschlossen ist, so dass dadurch der VCID weiteren Änderungen unterliegt. Katzarski *et al.* [47] bewiesen in einer Studie, dass sich der VCID 2 Stunden nach einer 3-stündigen Dialyse noch nicht stabilisiert hatte. Es besteht also immer die Gefahr, den Hydratationszustand des Dialysepatienten nach Dialyse zu unterschätzen.

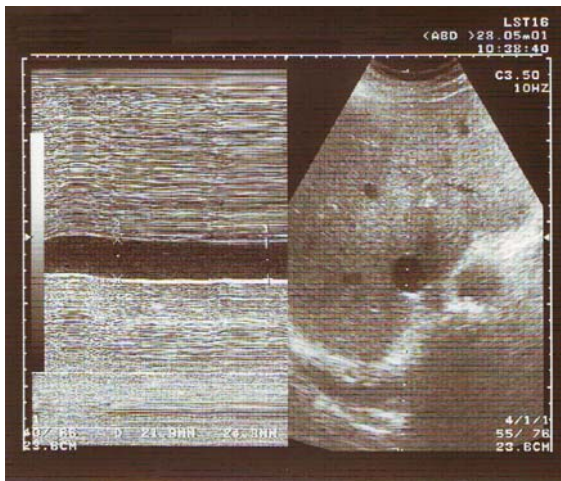


Abb. 3a: VCI bei Überwässerung

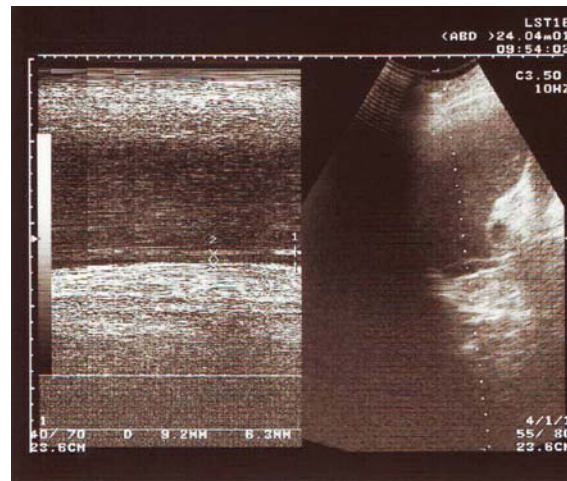


Abb. 3b: schmale VCI

2.1.3 Pulsatilität der Vena femoralis (VF)

Da es einen Zusammenhang zwischen zunehmender Überwässerung, steigendem Druck in den zentralen Venen und dem Auftreten von peripheren venösen Pulsationen gibt, ist auch die Doppler-Sonographie der VF (Abb. 4a, 4b) zur Einschätzung der Überwässerung und damit zur Optimierung des Trockengewichtes bei Dialysepatienten einsetzbar [12, 50].

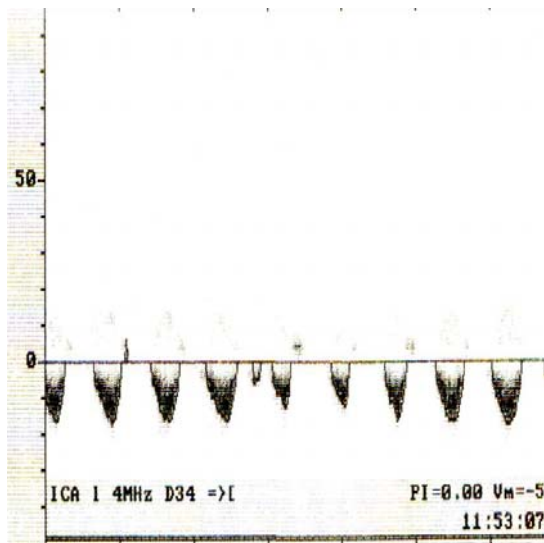


Abb. 4a: pulsatile VF
(pw-Doppler-Untersuchung)

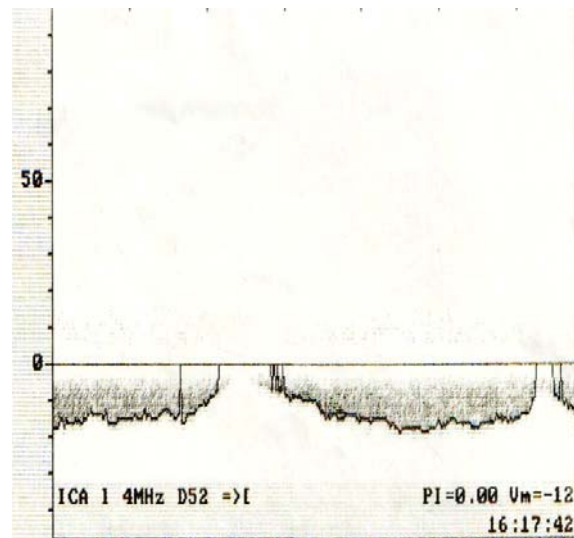


Abb. 4b: atemmodulierte VF
(pw-Doppler-Untersuchung)

Es ist bekannt, dass bei Dialysepatienten pulssynchrone Schwankungen in der Vena femoralis auftreten, die nach Flüssigkeitsentzug unter Dialyse verschwinden [80, 81]. Dabei ist der Blutfluss in der VF vor allem durch atemabhängige Schwankungen geprägt. Krahenbuhl *et al.* [50] zeigten auch, dass bei einem ZVD von über 7 mmHg deutliche pulssynchrone Schwankungen des peripheren venösen Blutstromes auftreten. Auch zur Beurteilung der Pulsatilität der VF ist das Refilling zu beachten, da das Verhalten der Pulsatilität der Vena femoralis an hämodynamische Veränderungen in der Vena cava inferior gebunden ist.

2.1.4 Laborchemische Parameter

Laborchemische Parameter sind derzeit wenig geeignet, um aussagekräftige Hinweise auf den Volumenstatus machen zu können. Trotzdem werden vor allem der Hämatokrit [85], die Elektrolyte, das ANP [40, 105], das BNP [39, 57] und das cGMP [105] herangezogen. Sie geben evtl. Hinweise auf eine Über- oder Unterwässerung. Sie können aber durch die renale Restfunktion beeinflusst werden.

Folgende Laborkonstellationen sprechen für:

a) Hyperhydratation: Na ↓, HK ↓, ANP ↑, BNP ↑, cGMP ↑

b) Dehydratation: Na ↑, HK ↑, ANP ↓, BNP ↓, cGMP ↓

Da die ANP-Sekretion durch Vorhofdehnung stimuliert wird, ist dieser Parameter bei Herzinsuffizienz erhöht. Außerdem wird ANP über Leber und Niere eliminiert, so dass bei Leberzirrhose und Niereninsuffizienz auch erhöhte ANP-Werte vorliegen [96]. So stellt das ANP einen sensitiven, aber keinen spezifischen Parameter für die Erfassung einer Hyper- oder Dehydratation dar [40, 105].

Auch das BNP, welches hauptsächlich durch Ventrikelüberlastung, d.h. über die Erhöhung des enddiastolischen linksventrikulären Druckes, freigesetzt wird [101, 107], wird nicht nur durch den Flüssigkeitshaushalt, sondern auch durch kardiale Erkrankungen beeinflusst. Daher ist es vor allem ein Marker für die Überlebensprognose von Dialysepatienten [32, 67].

Für die Wirkung von natriuretischen Peptiden sind membranständige Guanylatzyklen entscheidend. Nach deren Stimulation kommt es neben der Erhöhung von intrazellulärem cGMP auch zur Freisetzung von cGMP in den EZR und dann in das Plasma [99]. So besteht entsprechend seiner Bedeutung als "second messenger" auch eine gute Übereinstimmung zwischen der cGMP-Freisetzung und dem Ausmaß der Herzinsuffizienz [22]. Bei Dialysepatienten kann die cGMP-Plasmakonzentration deren Hydratationszustand widerspiegeln [56].

2.1.5 Weitere Methoden

Röntgen-Thorax:

Bei Dialysepatienten tritt häufig eine Überwässerung auf, die sich im Extremzustand als Überwässerungslunge (Lungenödem, "Fluid lung") im Röntgenbild darstellt. Die Ursachen für solch einen Röntgenbefund sind die Erhöhung des Lungenkapillardruckes und/oder die Steigerung der Kapillarpermeabilität.

Don *et al.* [19] fanden heraus, dass der transversale Herzdurchmesser und die Weite der Hilusgefäße am besten mit dem Volumenstatus des Patienten korrelieren würden.

Sonographie-Thorax:

Die Sonographie ist ein bildgebendes Verfahren, welches sich die Ausbreitung und Reflexion von Schallwellen in Geweben zu Nutze macht. Es ist somit eine leicht durchführbare und für den Patienten wenig belastende Untersuchung, um Flüssigkeitsansammlungen in der Perikard- und den Pleurahöhlen darzustellen.

Messung des Flüssigkeitshaushaltes mit dem PiCCo-System:

Das PiCCo-System ermöglicht ein risikoarmes, kontinuierliches Monitoring des Herzzeitvolumens, zeigt den kardialen Füllungsstatus sowie den Wassergehalt der Lunge an und hat sich zumindest bei Intensivpatienten bewährt [46]. Erste Untersuchungen zeigen, dass dieses Verfahren auch zur Bestimmung des Trockengewichtes des Dialysepatienten geeignet scheint [53]. Die PiCCo-Technologie ist im Vergleich zum Rechtsherzkatheter eine gute Alternative, zumal es durch geringere Kosten sowie bessere Patienten- und Anwenderfreundlichkeit gekennzeichnet ist. Allerdings ist es ebenso wie der Rechtsherzkatheter ein invasives Verfahren und kommt somit nur für einen kleinen ausgewählten Kreis von Dialysepatienten in Frage.

2.2 Bestimmung des Ernährungsstatus

2.2.1 Klinische Untersuchungsmethoden

Die Malnutrition, am ehesten als "Fehlernährung" zu interpretieren [59, 76], ist bei ca. 20-50 % aller Dialysepatienten zu finden [38], obwohl der BMI [1], ein einfacher Verhältnisscore von Körpergewicht zur Körperlänge, klassischerweise nicht unter 20,5 kg/m² liegt, welcher bei Mangelernährten typisch ist. Wahrscheinlich liegt die Malnutritionsgrenze bei Dialysepatienten etwas höher, zwischen 22 und 24 kg/m² - einige erste epidemiologische und klinische Studienresultate weisen darauf hin. Bei ca. ¼ der Dialysepatienten kann eine unzureichende Protein- und Energiezufuhr nachgewiesen werden. Eine Verminderung der Fett- und Muskelmasse tritt sogar bei 30-50 % aller Dialysepatienten auf [87].

Insbesondere verminderter Appetit führt zu einer unzureichenden Nahrungsaufnahme. Dieser hat bei Dialysepatienten multifaktorielle Ursachen. Dazu gehören die urämische Gastritis durch eine schlecht behandelte Urämie oder inadäquate Dialyседosis, eine Gastroparese bei urämischen Diabetikern mit autonomer Polyneuropathie, Depressionen, Müdigkeit und Abgeschlagenheit, eine eventuelle Veränderung des Geschmacks-sinnes oder dyspeptische Beschwerden. Zum Abbau des Muskelproteins und damit zu einer negativen Stickstoffbilanz führen aber auch die metabolische Azidose und chronisch-inflammatorische Prozesse [6]. Die Folgen einer Malnutrition sind die verstärkte Neigung zur Überwässerung und damit zur Hypertension, die gestörte Infektabwehr durch Verminderung der Komplementfaktoren, des Serumtransferrins und des Proteinhaushaltes, die Zunahme der renalen Anämie, die Verzögerung der Wundheilung und die Verstärkung der metabolischen Azidose. Die Anamnese und die körperliche Untersuchung von Muskelgruppen und Fettdepots sind damit wesentliche Bestandteile für die Evaluierung des Ernährungsstatus. Diese können in diversen Ernährungsscores berücksichtigt werden.

a) SGA-Score (Subjective Global Assessment):

Der SGA-Score besitzt die größte Bedeutung und wird daher häufig verwendet [18, 20]. Zum SGA-Score gehören die Anamnese (Gewichtsverlust, Nahrungsaufnahme, gastro-intestinale Symptome, Allgemeinzustand), der Status (Muskelmasse, subkutanes Fett, Ödeme, Aszites) sowie die allgemeine Beurteilung (normal ernährt, leicht bzw. schwer mangelernährt).

b) weitere Ernährungsscores:

Zur besseren Einschätzung des Malnutrisionsrisikos ist der NRS-Score 2002 [49] geeignet. Er ist einfach zu handhaben und benötigt keine Laborparameter sondern lediglich den BMI, den Gewichtsverlust und die Nahrungszufuhr. Der MNA-Score wird anamnestisch in einem Screening-Fragebogen (Nahrungsaufnahme, Gewichtsverlust, BMI und Mobilität) sowie in einen Assessment-Fragebogen (Lebensstil, Anzahl der Mahlzeiten, Art der Ernährung) ermittelt [27, 41]. Der MIS- Score, ein neu entwickelter Ernährungsscore [44, 45], ist ein durch Laborparameter (Albumin, Transferrin) erweiterter SGA- Score.

2.2.2 *Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)*

Das reine Körpergewicht allein lässt nur wenig Rückschlüsse auf den Gesundheitszustand eines Menschen zu. Die Körperzusammensetzung dagegen, d.h. das Verhältnis von Fett und fettfreien Anteilen wie Knochen, Muskeln und Wasser, liefert wesentlich aussagekräftigere Angaben, um das individuelle Gesundheitsrisiko beurteilen zu können [93].

Beurteilungskriterien, wie das Idealgewicht oder der BMI, berücksichtigen z.B. nicht den Trainingszustand der Muskulatur und die Menge der Körperflüssigkeit. Die BIA dagegen ermöglicht eine Charakterisierung der Körperzusammensetzung hinsichtlich des Fett-, Muskel- und Wasseranteils. Diese beruht auf der Messung des elektrischen Widerstandes und der Kapazität der Muskelzellen. Zusammen mit personenbezogenen Angaben wie Gewicht und Körpergröße kann dadurch die genaue Körperzusammensetzung berechnet werden. Die dabei wichtigen Parameter sind der Phasenwinkel, der Wasser-, Fett- und Magermassenanteil sowie die Körperzell- und Extrazellulärmasse [17].

Wie bei jeder anderen Methode sind auch bei der BIA Störfaktoren wie z.B. Hauttemperatur, Schweiß, Alkoholkonsum, Nahrungsaufnahme und Dehydratation zu berücksichtigen [26, 71]. Da während der Dialyse ein großer Volumenanteil überwiegend aus dem Rumpf mobilisiert wird, dieser aber nur zu einem geringen Anteil von ca. 5 % am Gesamtwiderstand beteiligt ist, wird die BIA während der Dialyse um bis zu 30 % unterschätzt [108, 109].

Auch Veränderungen von Hämatokrit, Elektrolyt- und Proteinzusammensetzung unter Dialyse, können die Leitfähigkeit und somit die BIA-Ergebnisse beeinflussen [34, 40, 72].

2.2.3 Laborchemische Parameter

Als Marker einer Mangelernährung dienen vor allem das Serumalbumin, das Präalbumin, der Harnstoffspiegel [29], die Lymphozyten sowie die Serumtransferrinkonzentration. Laut einer Studie von Lowrie und Lew [58] an 12000 Dialysepatienten war die Mortalität umso höher, je niedriger das Serumalbumin war. Schon bei einer leichten Reduktion des Albumins war die Sterblichkeit auf das Doppelte erhöht. Und da etwa ein Viertel aller Dialysepatienten ein erniedrigtes Serumalbumin aufweisen, ist dieser Laborparameter wichtig, um früh eine Malnutrition feststellen zu können [38]. Nur 5 % der Patienten mit einem Serumalbumin > 40 g/l, aber ca. 50 % der Patienten mit Werten < 25 g/l versterben innerhalb des ersten Jahres nach Dialysebeginn [28]. Bei Patienten mit bestehender Leberzirrhose, einer akuten Entzündung oder einem nephrotischem Syndrom spiegelt dieser Parameter aber eher den Grad der Erkrankung als den aktuellen Nahrungsstatus wider. Die Präalbumin- und die Retinol-bindenden-Proteinskonzentrationen sind Ausdruck der Syntheseleistung der Leber und bei Mangelernährung stark vermindert. Aufgrund ihrer kurzen HWZ von ca. 2 Tagen eignen sich beide zur Überwachung des Ernährungszustandes [8]. Dagegen ist zwar die verminderte Serumkonzentration von Transferrin ein ähnlich guter Parameter, allerdings beeinflussen Störungen im Eisen- und Erythropoetinhaushalt als auch deren Therapie die Aussagefähigkeit. In der Malnutrition sind häufig auch Lipide, Lipoproteine und Serumphosphat erniedrigt, wobei aber medikamentenspezifische Effekte ausgeschlossen werden müssen. Demzufolge bedient man sich mehrerer Laborparameter und schließt dann auf den Ernährungszustand.

2.2.4 Weitere Methoden

Gesamtkörper-Kaliumbestimmung: [60, 88]

Das Gesamtkörper-Kalium beträgt ca. 3800 mmol/l, davon 98 % im IZR und 2 % im EZR. Kalium ist das dominierende intrazelluläre anorganische Kation mit einer normalen Konzentration von ca. 150 mmol/l und einer extrazellulären Konzentration von ca. 3,5-5,5 mmol/l. Durch einen aktiven Pumpmechanismus (Na-K-ATPase) wird die ungleiche K-Verteilung zwischen IZR und EZR aufrechterhalten. Etwa 75 % des intrazellulären Kaliums befinden sich in der Muskulatur und etwa 20 % in der Leber. Dagegen ist Fettgewebe kaliumfrei und im Skelettsystem sind nur Spuren von Kalium enthalten. Die tägliche Kaliumaufnahme sollte beim Gesunden in etwa bei 50-100 mmol/l liegen, davon werden etwa 90-95 % renal (mittels Sekretion durch die Tubuluszellen), 5-10 % über den Darm und ca. 1-5 % über die Haut ausgeschieden. Dialysepatienten hingegen sollten ihre tägliche Kaliumzufuhr auf 30-55 mmol/l reduzieren.

Das Gesamtkörperkalium wird über das Kalium-Isotop ^{40}K mittels einer Ganzkörper-Zählkammer bestimmt und korreliert mit der Muskelmasse.

Gesamtkörper-DEXA(Dual-Energy X-ray Absorptiometry): [60, 75]

Durch eine Röntgenröhre werden Photonenstrahlen unterschiedlicher Energie emittiert. Beim Durchdringen des Körpergewebes verlieren diese Strahlen unterschiedlich viel an Energie. Die Reststrahlung wird aufgefangen und lässt die Berechnung von Mineralien, Fettmasse, Muskelmasse sowie mineral- und fettfreiem Gewebe zu. Die Schwierigkeit der Untersuchung besteht in der Überlagerung der Gewebe [66]. Diese Methode ist zwar äußerst exakt, allerdings wenig praxistauglich, da neben dem enormen Kostenaufwandes und der Strahlenbelastung die Untersuchungsdauer mit 20 Minuten relativ lang ist.

Außer den beiden oben genannten technischen Methoden sind ebenso die ultraschallgesteuerte Hautfaltendickenmessung, das Bod Pod®-System und die In-vivo-Neutronen-Aktivierungsanalyse zur Bestimmung des Körperwassers möglich.

2.3 Untersuchte Laborparameter

2.3.1 Nierenfunktionsparameter

Cystatin C:

Cystatin C (Molekulargewicht 13,3 kDa; 120 Aminosäuren) ist Mitglied der Cystatin-Familie der Cysteinproteasen-Inhibitoren. Cystatin C wird als Serummarker zur Einschätzung der glomerulären Filtrationsrate herangezogen. Es scheint durch seine größere diagnostische Sensitivität als Kreatinin im Serum auch Aussagen im "Kreatinin-blinden Bereich" zuzulassen.

Cystatin C wird von den meisten kernhaltigen Zellen in relativ konstanter Rate produziert ("house-keeping gene"), die auch bei entzündlichen Prozessen und anderen pathologischen Zuständen gleich zu bleiben scheint. Allerdings wurden bei Autoimmunerkrankungen erhöhte Konzentrationen beschrieben. Ist die Urinsammlung für eine Clearance-Untersuchung nicht möglich oder unsicher, ist Cystatin C im Serum eine Alternative zur Erfassung von Störungen der glomerulären Filtrationsrate (GFR).

Cystatin C ist bei Einschränkungen der GFR auf 40-80 % der Norm besonders informativ [10].

β_2 -Mikroglobulin:

β_2 -Mikroglobulin besitzt ein Molekulargewicht von 11,8 kDa und besteht aus einer einzigen Polypeptidkette mit 100 Aminosäuren. Es bildet die leichte Kette der HLA-I-Antigene, die - mit Ausnahme der Spermien - auf allen kernhaltigen Zellen und auf Thrombozyten gefunden werden. Da es in der Niere frei filtriert und tubulär mit nachfolgender Degradation reabsorbiert wird, finden sich im Serum gesunder Personen gleichbleibend geringe Mengen und im Urin nahezu kein β_2 -Mikroglobulin.

Eine gesteigerte Freisetzung durch erhöhte Aktivität des Immunsystems, z.B. bei Infektionen oder rheumatischen Erkrankungen, Zelltod oder eine verminderte Elimination durch Schädigung der Niere im glomerulären Bereich führen zu einem Anstieg der Serumkonzentration. Somit ist dieser Parameter ein empfindlicher Marker für die glomeruläre Filtrationsleistung der Niere. Eine stark erhöhte Serumkonzentration bei Dialysepatienten kann zur β_2 -Mikroglobulin-Amyloidose beitragen [9, 94].

2.3.2 Inflammations- und infektassoziierte Parameter

CrP:

CrP (c-reaktives Protein) hat eine homopentamere Ringstruktur, es gehört zu der Pentraxin-Familie. Die monomeren Polypeptidketten sind 206 Aminosäuren lang (etwa 23 kDa). Sie werden in der Leber synthetisiert. Bei akuten Entzündungen (akute Gewebläsionen, Infektionen) steigt das CrP innerhalb von 4-8 Stunden (Akute-Phase-Reaktion). CrP, als das klassische Akute-Phase-Protein, ist ein empfindlicher, wenn auch unspezifischer Indikator für ein solches Geschehen. Die Akute-Phase-Proteine werden in der Leber synthetisiert und dienen teilweise der humoralen Abwehr. CrP vermag ein breites Spektrum von Liganden - sowohl exogenen als auch endogenen Ursprungs - zu binden und das Komplementsystem zu aktivieren. Normale CrP-Werte sprechen nicht generell gegen ein entzündliches Geschehen [73].

SAA:

Serum Amyloid A (SAA) ist ein „Akute-Phase-Protein“, das als Antwort auf entzündliche, infektiöse wie nicht-infektiöse Prozesse innerhalb weniger Stunden einen starken Anstieg seiner Konzentration im Blut zeigt. SAA wird nicht durch Schwankungen der GFR bei Patienten mit Transplantatabstoßungen beeinflusst. Es wird in der Leber synthetisiert und auch metabolisiert. SAA zirkuliert gebunden an Lipoproteine, es passiert keine semipermeablen Membranen [64]. Casl und Mitarbeiter [13] fanden, dass die SAA-Peaks in der frühen Phase nach Nierentransplantation (in den ersten 4 Tagen) über 400 mg/l erreichten (normal unter 15 mg/l), während Anstiege nach Infektionen unter dem Wert von 400 mg/l blieben. Nach dem vierten Tag wurden bei allen 13 beobachteten Abstoßungsepisoden SAA-Peaks über 200 mg/l beobachtet, während bei bakteriellen Infekten die Werte maximal 260 mg/l erreichten (Mittelwert 133 mg/l bei bakteriellen Infektionen). Die Autoren schließen, dass SAA ein empfindlicher Marker für akute Nierentransplantatabstoßungen ist. Der Marker ist nicht spezifisch, aber das unterschiedliche Verhalten im Vergleich zum CrP erleichtert die Differenzierung zwischen bakterieller Infektion und Rejektion [13, 30]. Eine besondere Bedeutung erhält SAA dadurch, dass seine Spaltprodukte als Amyloid A (AA)- Fibrillen in verschiedenen Organen abgelagert werden können, was eine ernsthafte Komplikation chronischer Entzündungen darstellt. Der diagnostische Nutzen der SAA-Bestimmung liegt in der Erkennung, Verlaufs- und Therapiekontrolle von entzündlichen Prozessen; analog zum CrP. Bei der Erfassung viraler Infektionen, bei Abstoßungsreaktionen von Nierentransplantaten, besonders bei immunsupprimierten Patienten, ist die Bestimmung von

SAA aussagekräftiger als die des CrP [61, 106]. Die parallele Bestimmung von CrP und SAA kann die Sensitivität der Erkennung von Infektionen steigern [36].

Albumin:

Das quantitativ bedeutsamste Plasmaprotein Albumin (Molekulargewicht 69 kDa) ist ein empfindlicher Indikator der glomerulären Filtrationsstörung [10]. Es ist das mengenmäßig vorherrschende Protein, das normalerweise mehr als die Hälfte des Gesamtproteins im Serum ausmacht. Albumin wird ausschließlich in der Leber gebildet und dient als Transport- und Bindungsprotein für Calcium, Fettsäuren, Bilirubin, Hormone, Vitamine, Spurenelemente und Medikamente. Es trägt maßgeblich zur Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Druckes bei. Verminderte Serumkonzentrationen von Albumin treten bei stark eingeschränkter Syntheseleistung der Leber (z.B. bei Leberzirrhose, schwerer Hepatitis oder chronischer Mangelernährung) sowie bei ausgeprägten Proteinverlusten (z.B. nephrotisches Syndrom, schwere Verbrennungen) auf [102].

IgG:

Immunglobuline werden von Plasmazellen als humorale Immunantwort auf einen Kontakt des Immunsystems mit Antigenen gebildet. Immunglobulin G (IgG) ist mit einem prozentualen Anteil von über 75 % der Gesamtimmunglobuline das vorherrschende Serumimmunglobulin. Es besitzt als Monomer ein Molekulargewicht von ca. 150 kDa und eine Halbwertszeit von 24 Tagen. Es werden 4 IgG-Subklassen unterschieden, von denen IgG 1 die häufigste ist. Dem IgG kommt eine bedeutende Funktion als Zweitantikörper bei der Erstinfektion und als Erstantikörper bei Reinfektion zu. IgG ist plazentagängig und trägt wesentlich zur Immunität des Fetus bei [95]. IgG kann zur Differenzierung einer Proteinurie u.a. zur Bestimmung des Selektivitätsindex eingesetzt werden. Außerdem wird es gemeinsam mit α_2 -Makroglobulin zur Differenzierung der Hämaturie und mit α_1 -Mikroglobulin, Albumin und Gesamteiweiß zur Interpretation einer Leukozyturie herangezogen [10]. Erniedrigte Immunglobulinkonzentrationen im Serum treten bei primären Immunmangelzuständen [100] sowie bei sekundären Immuninsuffizienzen auf, z.B. bei fortgeschrittenen malignen Tumoren, lymphatischer Leukämie und multiplen Myelom. Erhöhte Konzentrationen finden sich z.B. bei Lebererkrankungen (Hepatitis, Leberzirrhose), akuten und chronischen Infektionen, Autoimmunerkrankungen sowie bei Neugeborenen im Nabelschnurblut bei intrauterinen und perinatalen Infektionen [84]. Erhöhte Konzentrationen von IgG im Urin findet man bei nicht selektiver glomerulärer Proteinurie [35].

3 Patienten, Material und Methodik

3.1 Charakteristik des Patientengutes

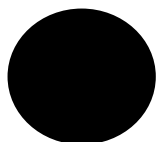
3.1.1 Alter, Geschlecht und Dialysedauer

In dieser Dissertation wurden 77 Hämodialysepatienten einbezogen, wobei 36 weiblichen und 41 männlichen Geschlechts waren. Das mittlere Alter und die mittlere Dialysedauer der untersuchten Personen lagen bei $61,4 \pm 14,8$ Jahren bzw. $45,8 \pm 50,1$ Monate. Bei den Messungen der Bioimpedanz konnten jedoch nur 72 Patienten, 33 weibliche und 39 männliche mit einem mittleren Alter von $63,8 \pm 14,0$ Jahren, einbezogen werden. Geschlechtsspezifisch lagen keine Unterschiede hinsichtlich des Alters vor, dagegen war die durchschnittliche Dauer der Nierenersatztherapie (Dialyse - inklusive vorherige Nierentransplantationszeit) zum Zeitpunkt der Untersuchung bei den Frauen länger (w: 60 ± 62 vs. m: 33 ± 32 Monate).

3.1.2 Gruppeneinteilungen der Patienten

Anhand der Vena cava inferior (VCI)-Querschnittsform (*Abb. 5a* kreisrunder Querschnitt = Tendenz zur Hyperhydratation; *Abb. 5b* ovaler Querschnitt = Tendenz zur Normohydratation) wurden die Patienten in 3 Gruppen eingeteilt.

In der Gruppe 1 (17 Patienten) lag sowohl vor als auch nach der Dialyse ein kreisrunder VCI-Querschnitt, in der Gruppe 2 (27 Patienten) vor Dialyse ein kreisrunder, nach Dialyse ein ovaler VCI-Querschnitt und in der Gruppe 3 (33 Patienten) prä- und postdialytisch ein ovaler VCI-Querschnitt vor.



kreisrunde Vena cava inferior
(eher hyperhydriert)



ovale Vena cava inferior
(eher normohydriert)

Abb. 5a: kreisrunder VCI-Querschnitt

Abb. 5b: ovaler VCI-Querschnitt

Eine weitere Gruppeneinteilung erfolgte nach Beurteilung der Pulsatilität der Vena femoralis (VF) (siehe Kap. 2.1.3 Abb. 4a, 4b). Der Gruppe A (vor HD "pulsatil") wurden 46, der Gruppe B (vor HD "nicht pulsatil") wurden 31, der Gruppe C (nach HD "pulsatil") wurden 16 und der Gruppe D (nach HD "nicht pulsatil") wurden 61 HD-Patienten zugeordnet.

Um den Ernährungsstatus anhand des Albumins besser beurteilen zu können, wurden die Patienten wiederum in 3 Gruppen eingeteilt.

In der Gruppe 1 (31 Pat.) lag bei einem Albuminwert < 35 g/l eine Mangelernährung vor, in der Gruppe 2 (29 Pat.) wurden Patienten mit einem Albumin von 35 - 39 g/l und grenzwertigem Ernährungsstatus berücksichtigt und in der Gruppe 3 (17 Pat.) konnte Normalernährung bei Serumalbuminwerten > 39 g/l verifiziert werden (Tab. 1).

Tab. 1: Übersicht über die Serumalbuminverteilung

Gruppe 1 (< 35 g/l)	Gruppe 2 (35 – 39 g/l)	Gruppe 3 (> 39 g/l)	Gesamtanzahl
n = 31 (40,3 %)	n = 29 (37,7 %)	n = 17 (22 %)	n = 77 (100 %)

3.1.3 Renale Grunderkrankungen und Komorbiditäten

Die Hauptursache der Dialysepflichtigkeit bei den untersuchten Patienten ist die diabetische Nephropathie. Dies beweist auch hier den zunehmenden Trend dieser renalen Grunderkrankung. Die weitere Verteilung der Ursachen für die vorliegende Dialysepflichtigkeit ist der nachfolgenden Abbildung (Abb. 6) zu entnehmen.

Als häufigste Nebenerkrankung trat bei 35 von 77 Patienten (45 %) der Diabetes mellitus auf. Zu ihrer terminalen Niereninsuffizienz hatten außerdem 15 Patienten (19 %) eine chronische Hepatitis, 66 Patienten (86 %) eine arterielle Hypertonie, 46 Patienten (60 %) eine koronare Herzkrankheit, 20 Patienten (26 %) eine periphere arterielle Verschlusskrankheit und 11 Dialysepatienten (14 %) litten an diversen Tumorentitäten.

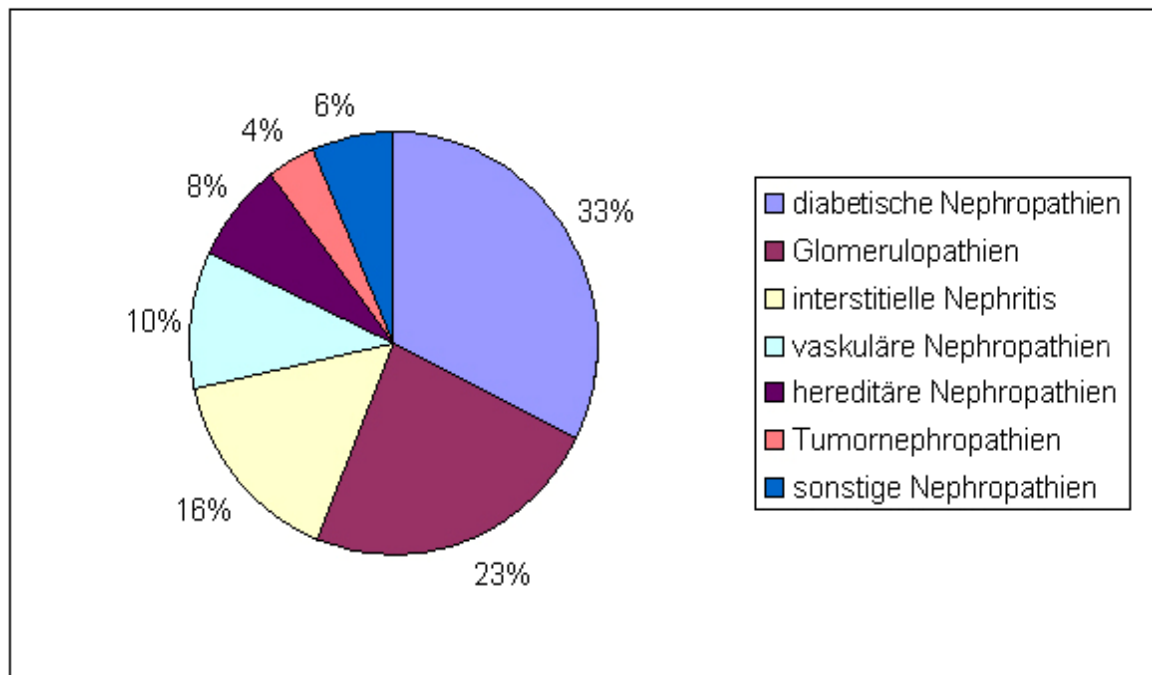


Abb. 6: Ursachen der Dialysepflichtigkeit

3.1.4. Klinische Parameter

Folgende klinische Parameter wurden berücksichtigt:

- 1.) Es wurden für die Untersuchung Dialysepatienten mit einer Behandlungsdauer von 4-5 Stunden bei 3 Sitzungen pro Woche einbezogen. An Dialysatoren wurden biokompatible Polysulfon-Membrane eingesetzt.
- 2.) Das festgelegte Trockengewicht ($69,3 \pm 14,8$ kg) wurde postdialytisch am Untersuchungstag von allen Patienten erreicht. Der mittlere BMI lag bei $25,2 \pm 4,6$ kg/m².
- 3.) Die durchschnittlichen systolischen und diastolischen Blutdruckwerte lagen sowohl vor ($133/76$ mmHg) als auch nach ($126/73$ mmHg) der Dialysebehandlung im Normalbereich.
- 4.) Die Restdiurese (560 ± 618 ml/d) war bei den Patienten deutlich eingeschränkt, wobei 39 % anurisch (≤ 100 ml/d) sowie weitere 10 % der Patienten oligurisch (≤ 400 ml/d) waren.

3.2 Messmethoden und Messprinzipien der untersuchten Laborparameter

Die Messungen aller Serumproben von Cystatin C, β_2 -Mikroglobulin, CrP, SAA, Albumin und IgG wurden im Zentrallabor des Universitätsklinikums Halle-Wittenberg am Behring-Nephelometer durchgeführt [5].

3.2.1 Nierenfunktionsparameter

Cystatin C:

Die Messungen der Cystatin C–Serumproben erfolgten mittels partikelverstärkter Immun - Nephelometrie am BN Pro Spec der Firma Dade Behring.

Polystyrol-Partikel, die mit spezifischen Antikörpern gegen humanes Cystatin C beladen sind, bilden bei Mischung mit Cystatin C enthaltenden Proben Aggregate, an denen eingestrahktes Licht gestreut wird. Die Intensität des Streulichtes ist abhängig von der Konzentration des jeweiligen Proteins in der Probe. Die Auswertung erfolgt durch Vergleich mit einem Standard bekannter Konzentration.

Der Normalbereich liegt bei 0,5 – 0,96 mg/l.

β_2 -Mikroglobulin:

Die Messungen der β_2 -Mikroglobulin–Serumproben erfolgten mittels partikelverstärkter Immun - Nephelometrie am BN Pro Spec der Firma Dade Behring.

Polystyrol-Partikel, die mit spezifischen Antikörpern gegen humanes β_2 -Mikroglobulin beladen sind, bilden bei Mischung mit β_2 -Mikroglobulin enthaltenden Proben Aggregate, an denen eingestrahktes Licht gestreut wird. Die Intensität des Streulichtes ist abhängig von der Konzentration des jeweiligen Proteins in der Probe. Die Auswertung erfolgt durch Vergleich mit einem Standard bekannter Konzentration.

Der Normalbereich liegt bei 0,7 – 2,1 mg/l.

3.2.2 Inflammations- und infektassoziierte Parameter

CrP:

Die Messungen der CrP–Serumproben erfolgten mittels partikelverstärkter Immun-Nephelometrie am BN Pro Spec der Firma Dade Behring.

Polystyrol-Partikel, die mit einem spezifischen monoklonalen Antikörper gegen humanes CrP beladen sind, bilden bei Mischung mit CrP enthaltenden Proben Aggregate, an denen eingestrahktes Licht gestreut wird. Die Intensität des Streulichtes ist abhängig von der Konzentration des jeweiligen Proteins in der Probe. Die Auswertung erfolgt durch Vergleich mit einem Standard bekannter Konzentration.

Der Normalbereich liegt bei $< 5,0$ mg/l.

SAA:

Die Messungen der SAA–Serumproben erfolgten mittels partikelverstärkter Immun-Nephelometrie am BN Pro Spec der Firma Dade Behring.

Polystyrol-Partikel, die mit Antikörper gegen humanes SAA beladen sind, bilden bei Mischung mit SAA enthaltenden Proben Aggregate, an denen eingestrahktes Licht gestreut wird. Die Intensität des Streulichtes ist abhängig von der Konzentration des jeweiligen Proteins in der Probe. Die Auswertung erfolgt durch Vergleich mit einem Standard bekannter Konzentration.

Der Normalbereich liegt bei $< 6,5$ mg/l.

Albumin:

Die Messungen der Albumin–Serumproben erfolgten mittels partikelverstärkter Immun-Nephelometrie am BN Pro Spec der Firma Dade Behring.

Die im menschlichen Serum, Urin oder Liquor enthaltenen Proteine bilden in einer immunchemischen Reaktion mit spezifischen Antikörpern Immunkomplexe, an denen eingestrahktes Licht gestreut wird. Die Intensität des Streulichtes ist abhängig von der

Konzentration des jeweiligen Proteins in der Probe. Die Auswertung erfolgt durch Vergleich mit einem Standard bekannter Konzentration.

Der Normalbereich liegt zwischen 35 – 52 g/l.

IgG:

Die Messungen der IgG–Serumproben erfolgten mittels partikelverstärkter Immun-Nephelometrie am BN Pro Spec der Firma Dade Behring.

Die im menschlichen Serum, Urin oder Liquor enthaltenen Proteine bilden in einer immunchemischen Reaktion mit spezifischen Antikörpern Immunkomplexe, an denen eingestrahktes Licht gestreut wird. Die Intensität des Streulichtes ist abhängig von der Konzentration des jeweiligen Proteins in der Probe. Die Auswertung erfolgt durch Vergleich mit einem Standard bekannter Konzentration.

Der Normalbereich für Erwachsene liegt zwischen 7 – 16 g/l.

3.3 Technische Messmethoden

3.3.1 Querschnittsform der Vena cava inferior (VCI)

Um möglichst eine vergleichbare Querschnittsform der VCI zu erhalten sowie Unterschiede aufgrund von Lagerungen zwischen den Patienten gering zu halten, wurde die sonographische Untersuchung der VCI in Rückenlage oder in Linksseitenlage mit dem Ultraschallgerät Sonolayer SSA-250A (Fa. Toshiba, 3.5 MHz) durchgeführt. Die Beurteilung des Querschnittes der VCI erfolgte im subxiphoidalen Winkel im Längsschnitt mit der B-Mode-Methode [25] (*siehe Kap. 2.1.2 Abb. 3a, 3b*).

3.3.2 Messung der Pulsatilität der Vena femoralis (VF)

Zur Bestimmung der Pulsatilität der VF wurde das Doppler-Ultraschallgerät Multi-Dop® T (DWL Elektronische Systeme Singen, Germany) mit einer 4 MHz-Sonde verwendet (pw-Doppler) (*siehe Kap. 2.1.3 Abb. 4a, 4b*). Die Untersuchung wurde in der Leistenbeuge distal des Leistenbandes und medial der Arteria femoralis abgeleitet. Mit einem Winkel von 45 ° zur Haut wurde die Sonde, versehen mit Kontaktgel, leicht und ohne Druck aufgesetzt, wobei die Richtung des ausgesandten Schalles nach proximal wies. Die Richtung der Amplitude auf dem Bildschirm, die charakteristischen Kurvenbilder sowie die akustischen Signale dienten zur Beurteilung der Sondenposition.

3.3.3 Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)

Um die BIA (*Abb. 7*) durchzuführen, wird über ein Klebeelektrodenpaar an der Hautoberfläche des Fußes ein Wechselstrom in den Körper geleitet und an zwei proximal dazu gelegenen Elektroden der ipsilateralen Hand der Spannungsabfall und damit der Körperwiderstand gemessen. Die durchgeführten BIA-Messungen erfolgten mit dem Multifrequenz-Analysegerät BIA 2000 (Data Input, Frankfurt/M., Germany) nach der Hämodialysebehandlung.

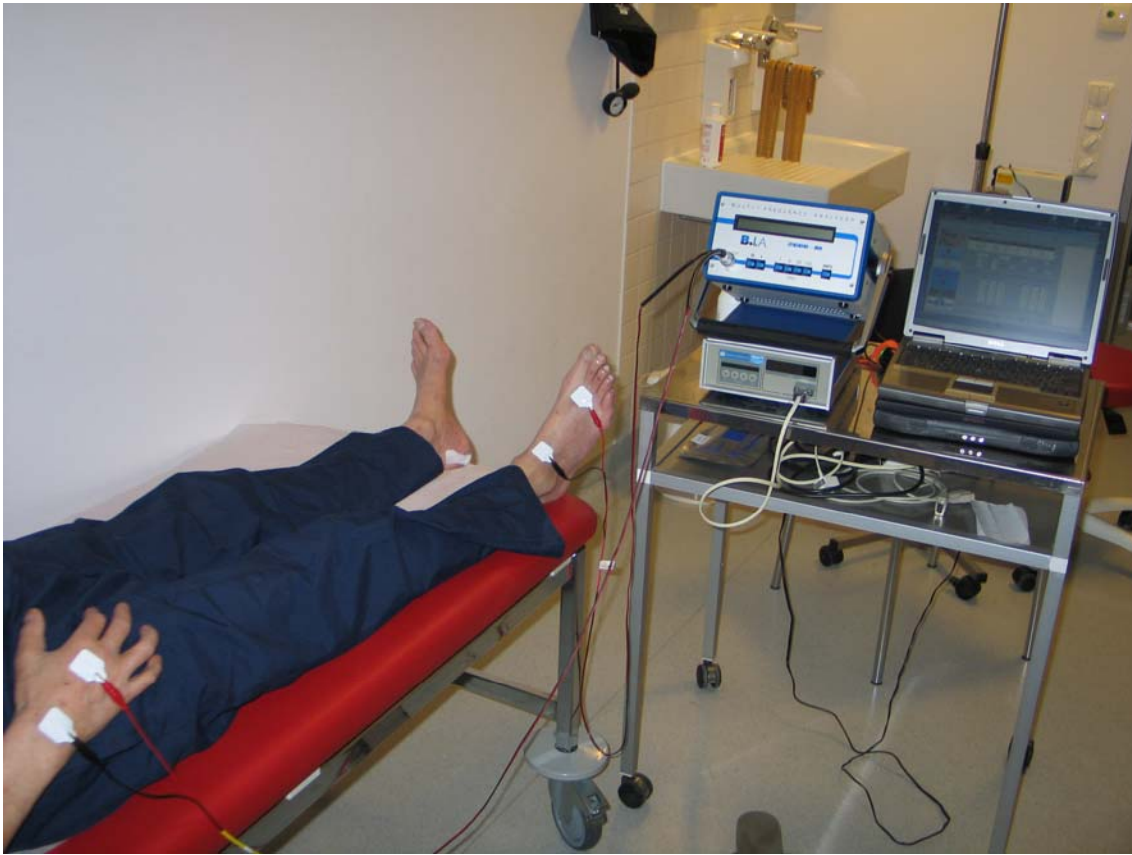


Abb. 7: Bioimpedanzanalyse

3.4 Statistik

Die statistischen Auswertungen, eine Mittelwert- und Korrelationsanalyse, erfolgten mit SPSS 12.0.1 für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA, 2003). Die Resultate aus dem t-Test für unabhängige Stichproben werden im Text und in den Diagrammen als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben, wobei als Signifikanzniveau $p < 0,05$ festgelegt wurde. In den Graphen der Regressionsanalysen wurden außerdem die Analysengleichung und der Korrelationskoeffizient nach Spearman mit Signifikanzniveau festgehalten.

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Daten

In der Anlage (*siehe Kap. 8*) ist ein tabellarischer Überblick über die gewonnenen Daten der untersuchten Gruppen dargestellt. Im Folgenden werden einzelne für diese Arbeit wesentliche klinische Parameter vorgestellt.

4.1.1 Trockengewicht

Das festgelegte Trockengewicht wurde in allen untersuchten Patientengruppen post-dialytisch erreicht. Damit wurde der Fehler der unzureichenden Gewichtsabnahme durch die Dialyse vermieden. Außerdem unterschied sich das Trockengewicht nicht signifikant zwischen den VCI-Gruppen (Gruppe 1: 71,0 kg, Gruppe 2: 64,7 kg, Gruppe 3: 72,1 kg) und den VF-Gruppen nach der Dialyse (Gruppe C: 69,8 kg, Gruppe D: 69,1 kg).

4.1.2 Blutdruck

Der typischerweise bei stark überwässerten Patienten vorkommende hohe Blutdruck ließ sich nur nach sonographischer Beurteilung des Vena cava inferior-Querschnittes bei der Gruppe 1 feststellen. Hierbei wies diese, zu jeder Zeit überwässerte Gruppe, im Vergleich zu der jeder Zeit nicht hyperhydrierten Gruppe 3 (141 ± 16 vs. 130 ± 16 mmHg; $p < 0.05$) einen signifikant höheren systolischen Blutdruck vor der Dialyse auf. Trotzdem lagen insgesamt die durchschnittlichen Mittelwerte für die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte aller untersuchten Gruppen im normotensiven Bereich.

4.1.3 Restdiurese

Beim Vergleich der Restdiuresevolumina zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei den Patientengruppen, allerdings wurden bei den nicht überwässerten Hämodialysepatienten höhere Restdiuresevolumina eruiert.

4.2 Bestimmung des Volumenstatus und der Inflammation

4.2.1 Bedeutung des Querschnittes der Vena cava inferior (VCI)

Die anhand der Querschnitte der VCI erfolgte Gruppierung ergab eine signifikante Erhöhung der gemessenen laborchemischen Parameter CrP und SAA bei den prä- und postdialytisch hyperhydrierten Patienten (Gruppe 1). HD-Patienten, die zwar vor der Dialyse als "überwässert" galten, jedoch nach der Dialyse eine schmale VCI hatten (Gruppe 2), unterschieden sich hinsichtlich der Inflammation nicht von der Gruppe 3, den prä- und postdialytisch nach dieser Methode als normohydriert klassifizierte Patienten. Die Serumkonzentrationen von Albumin und IgG waren beim Gruppenvergleich nicht signifikant verschieden (Abb. 8).

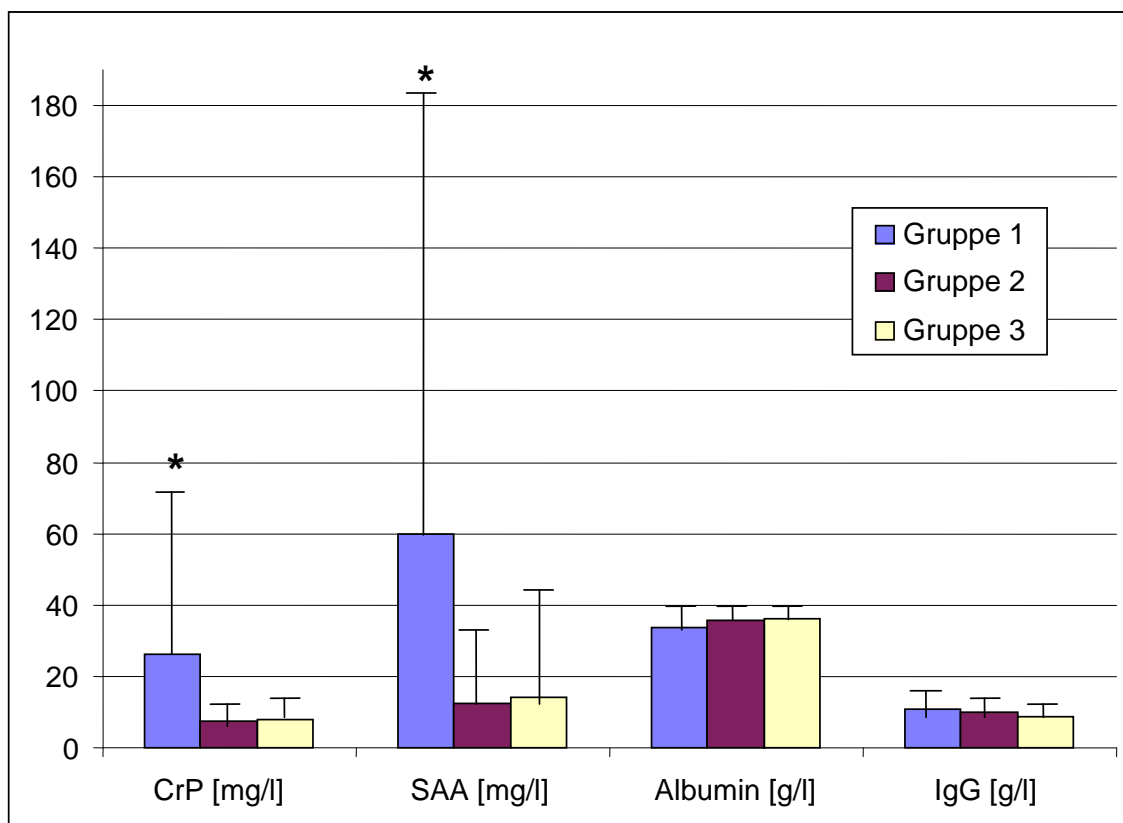


Abb. 8: Inflammations- und infektassoziierte Parameter in Abhängigkeit von der VCI-Gruppierung (* $p < 0.05$)

Obwohl das Restdiuresevolumen bei den Patienten der Gruppe 3 größer war, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen 1 und 3 festgestellt werden. Hinsichtlich der Nierenrestfunktion (Cystatin C, β_2 -Mikroglobulin) waren zumindest die Gruppen 1 und 3 statistisch vergleichbar (Abb. 9).

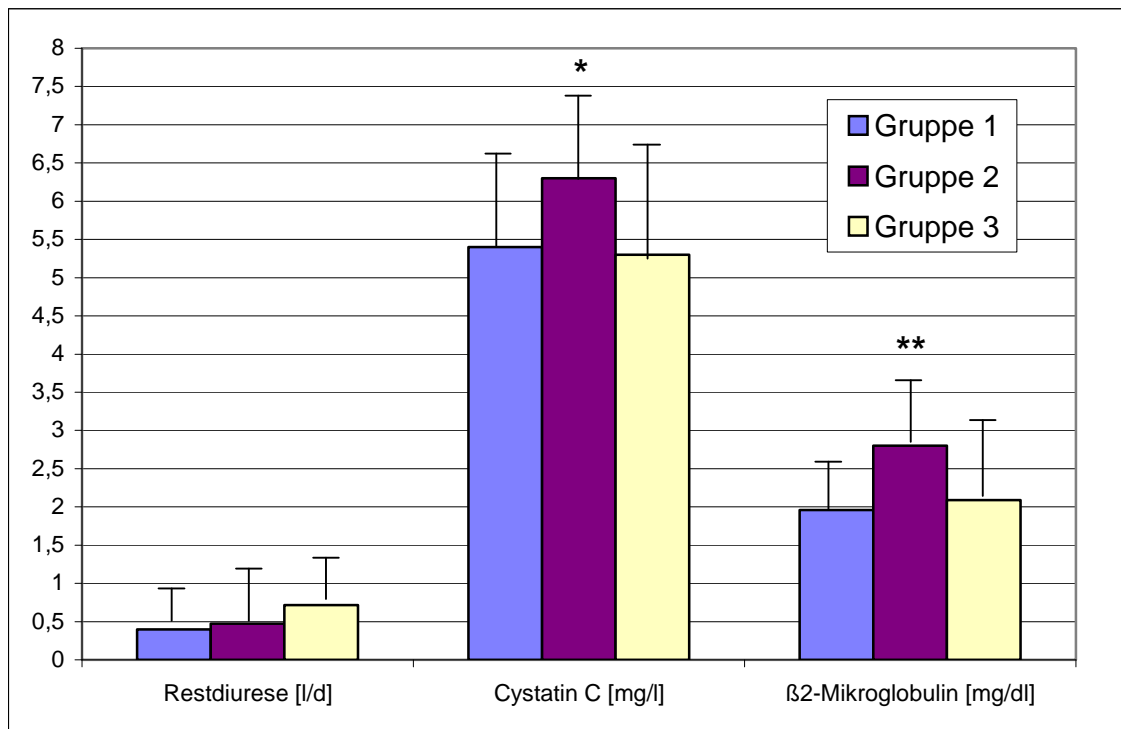


Abb. 9: Nierenfunktionsparameter in Abhängigkeit von der VCI- Gruppierung

(* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$)

Die sonographisch gestützte Gruppeneinteilung zum Hydratationsstatus korrelierte mit folgenden Parametern der bioelektrischen Impedanzmessung (nach der Hämodialyse-sitzung):

- prozentualer Wasseranteil
(Gruppe 1: $51,4 \pm 5,6$ %, Gruppe 2: $53,2 \pm 4,8$ %, Gruppe 3: $49,6 \pm 5,7$ %; $p < 0.05$)
- Phasenwinkel
(Gruppe 1: $4,85 \pm 1,4$ °, Gruppe 2: $4,9 \pm 1,7$ °, Gruppe 3: $5,4 \pm 1,4$ °; $p = 0.39$)

4.2.2 Wertigkeit der Pulsatilität der Vena femoralis (VF) vor der Dialyse

Nach Beurteilung des Pulsatilitätsverhaltens der VF erbrachte ein Vergleich der Gruppen A (46 Pat. vor HD “pulsatil“) und B (31 Pat. vor HD “nicht pulsatil“) nur geringe signifikante ($p < 0,05$) Unterschiede hinsichtlich des Phasenwinkels (Gruppe A: $4,1 \pm 1,2$ °; Gruppe B: $4,8 \pm 1,2$ °), aber keine Unterschiede zwischen den CrP- und SAA-Serumwerten. Nur die Serumkonzentrationen von β₂-Mikroglobulin waren in der Gruppe A ($25,2 \pm 8,9$ mg/l) im Vergleich zur Gruppe B ($20,0 \pm 8,8$ mg/l) signifikant ($p < 0.05$) erhöht.

4.2.3 Wertigkeit der Pulsatilität der Vena femoralis (VF) nach der Dialyse

Der erhöhte Anteil an Körperwasser, der mittels Pulsatilität der VF nach HD festgestellt und auch durch den Phasenwinkel (Gruppe C = 16 Pat. nach HD "pulsatil": $3,8 \pm 1,2^\circ$, Gruppe D = 61 Pat. nach HD "nicht pulsatil": $5,4 \pm 1,5^\circ$; $p < 0.001$) bestätigt wurde, war signifikant mit einem Anstieg der CrP- und SAA-Serumspiegel sowie einem Abfall des Serumalbumins verbunden (Abb. 10).

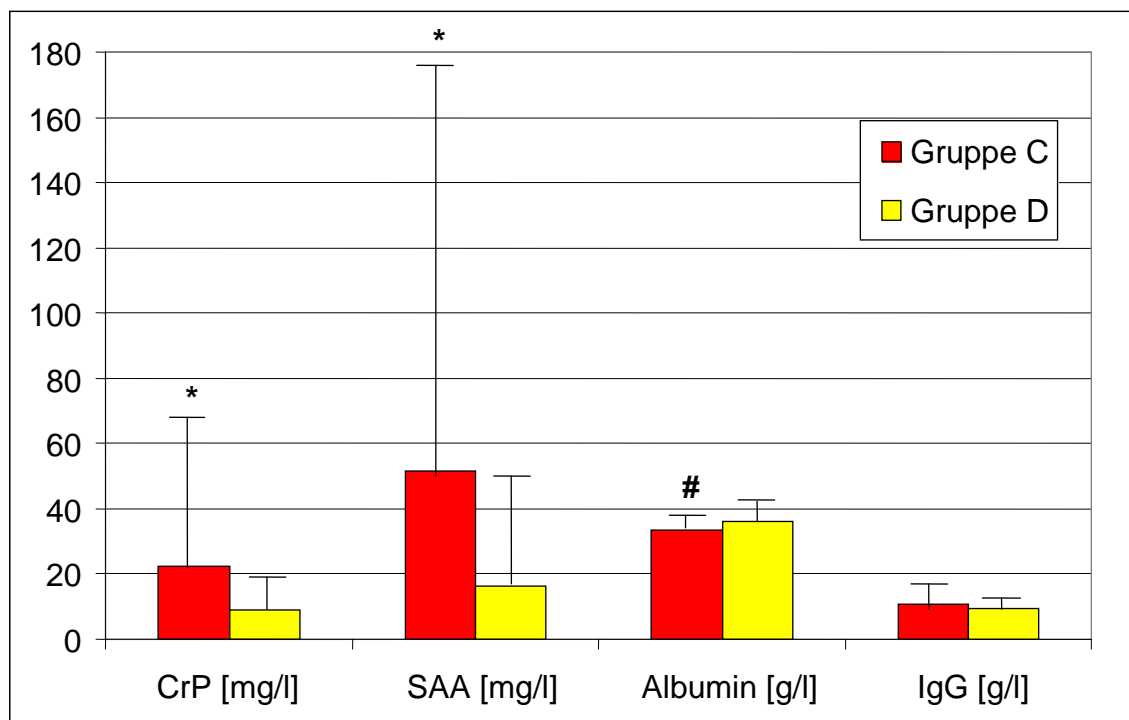


Abb. 10: Inflammations- und infektassoziierte Parameter in Abhängigkeit von der Pulsatilität der Vena femoralis nach der Dialyse ([#] $p = 0.05$; * $p < 0.05$)

Die gemessenen Nierenfunktionsparameter Cystatin C ($5,6 \pm 1,2$ vs. $5,7 \pm 1,4$ mg/l), β_2 -Mikroglobulin ($22,8 \pm 7,2$ vs. $23,2 \pm 9,7$ mg/l) und die Restdiurese (409 ± 464 vs. 600 ± 650 ml/d) zeigten im Vergleich der beiden Gruppen (Gruppe C vs. Gruppe D) keine bedeutenden Unterschiede.

4.2.4 Vergleich der beiden sonographischen Verfahren zur Hydratationsmessung

Wenn beide Verfahren zur Bestimmung des Volumenstatus insbesondere nach der Dialyse (wegen der Festlegung des Trockengewichtes) gegenüber gestellt werden (Tab. 2), so besteht Übereinstimmung hinsichtlich einer Hyperhydratation (Sensitivität) zwischen der Vena-cava-Methode und der Pulsatilität der Vena femoralis bei 53 % bis 56 % sowie hinsichtlich der Normohydrierung (Spezifität) bei 87 % bis 88 %.

Tab. 2: Verteilungsmaßstab zwischen den Gruppen beider Verfahren

Pulsatilität der VF Sonographie der VCI	vor HD		nach HD		gesamt
	ja Gr. A	nein Gr. B	ja Gr. C	nein Gr. D	
Gruppe 1 (prä- und post-dialytisch überwässert)	13	4	9	8	17
Gruppe 2 (nur prädialytisch überwässert)	22	5	5	22	27
Gruppe 3 (prä- und post-dialytisch normohydriert)	11	22	2	31	33
gesamt	46	31	16	61	77

Ein Vorteil für eines der beiden Verfahren lässt sich nur beim Hinzuziehen des bioelektrisch bestimmten Phasenwinkels eruieren. So konnte eine Signifikanz ($p < 0.001$) ausschließlich für das Pulsatilitätsverfahren berechnet werden.

4.3 Bestimmung des Ernährungszustandes

Zur Determinierung des Ernährungszustandes wurden die Parameter Serumalbumin, Phasenwinkel und der BMI herangezogen. Während für die Serumalbuminbestimmung alle 77 HD-Patienten zur Verfügung standen, konnten wir bei der BIA und somit beim Phasenwinkel und beim BMI nur auf 72 Patienten zurückgreifen. Aus den Graphen *11a* und *11b* ist ersichtlich, dass untereinander insbesondere der Phasenwinkel signifikant mit der Albuminkonzentration und dem BMI korrelierte.

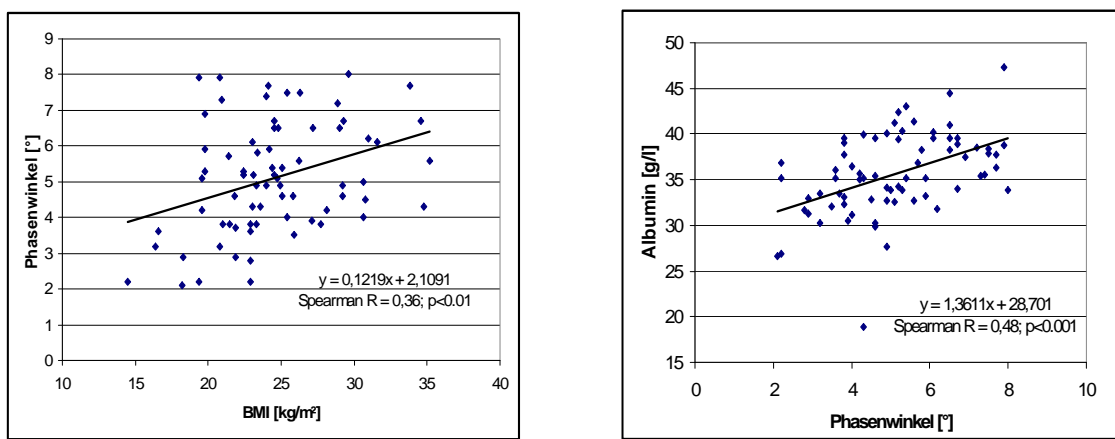


Abb. 11: Regressionsanalyse der Ernährungsparameter

a) BMI vs. Phasenwinkel

b) Phasenwinkel vs. Serumalbumin

4.3.1 Albumin

Nach Einteilung der Patienten anhand des Serumalbumins (*siehe Kap. 3.1.2 Tab. 1*) befinden sich 40 % der Patienten (Gruppe 1) im hypoalbuminämischen Bereich, 38 % (Gruppe 2) im sogenannten Grenzwertbereich und nur 22 % (Gruppe 3) weisen einen stabilen Albuminwert auf. Bezüglich der geschlechtsspezifischen Zuordnung war bei den männlichen Patienten der mittlere Albuminwert ($36,2 \pm 4,7$ g/l) leicht, wenn auch nicht signifikant, höher als bei den weiblichen Patienten ($34,7 \pm 4,6$ g/l). Allerdings waren 18 (= 50 %) von 36 Frauen hypoalbuminämisch im Gegensatz zu 13 (= 32 %) von 41 Männern.

4.3.2 Body Mass Index (BMI)

Aufgrund der Adipositas-Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation WHO [103] hinsichtlich des BMI ergab sich für unsere Patienten die folgende Verteilung (Tab. 3):

Tab. 3: BMI - Verteilungshäufigkeiten bei den untersuchten Patientengruppen

BMI (kg/m²)	Einteilung	Patienten (gesamt)	Männer / Frauen
< 18,5	Untergewicht	5	0 / 5
18,5 - 24,9	Normalgewicht	40	22 / 18
25,0 - 29,9	Übergewicht	18	11 / 7
30,0 - 34,9	Adipositas Grad I	8	4 / 4
35,0 - 39,9	Adipositas Grad II	1	1 / 0
> 40	extreme Adipositas Grad III	0	0 / 0

Für den BMI konnte ein ähnliches Verhalten bei der Geschlechterverteilung wie bei den Albuminwerten festgestellt werden. Der mittlere BMI lag bei den Männern ($25,4 \pm 4,0$ kg/m²) höher als bei den Frauen ($23,5 \pm 4,7$ kg/m²).

4.3.3 Phasenwinkel

Der Phasenwinkel (Normbereich: $5,0-9,0^\circ$), gemessen mittels bioelektrischer Impedanz, wird sowohl durch den Ernährungszustand als auch vom Wassergehalt der Zellen beeinflusst. Es wurden die untersuchten Patienten tabellarisch (Tab. 4) hinsichtlich des Ernährungs- und des Hydratationszustandes gegenübergestellt.

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass bei ungenügendem Ernährungszustand und einem Phasenwinkel $< 4,5^\circ$ der Anteil der überwässerten Patienten am höchsten ist; 31 % der Patienten nach der VCI - Methode bzw. 46 % der Patienten nach der Pulsatilitätsmethode.

Tab. 4: Phasenwinkel in Abhängigkeit vom Ernährungszustand und dem Wasserhaushalt

Phase (°)	Ernährungszustand	Patienten (Männer / Frauen)	davon überwässert nach VCI / Pulsatilität der VF
< 4,5	ungenügend	26 (10/16)	8/12
4,5 - 5,5	ausreichend	19 (10/9)	2/1
5,6 - 6,5	befriedigend	13 (8/5)	2/0
> 6,5	gut	14 (10/4)	3/1

4.3.4 Korrelationsanalyse zwischen Parametern des Ernährungsstoffwechsels und der Inflammation bzw. der Infektassoziation

Die Berechnung der Korrelationskoeffizienten erbrachte keinen Hinweis, dass zwischen den gemessenen Parametern des Ernährungsstoffwechsels und den Inflammations- bzw. infektassoziierten Markern eine signifikante Beziehung besteht (Tab. 5).

Tab. 5: Korrelationsanalyse zwischen Ernährungsparametern und Inflammations- bzw. infektassoziierten Markern

	CrP	SAA	IgG
Albumin	- 0,18	- 0,16	- 0,04
BMI	0,06	0,16	0,19
Phasenwinkel	- 0,10	0,04	- 0,12

4.4 Abhängigkeit des Inflammationsstatus von der Nierenrestfunktion

Während die Inflammations- und infektassoziierten Parameter SAA vs. CrP und IgG vs. CrP (Abb. 12a, 12b) und die Parameter der Nierenfunktion Restdiurese, Cystatin C und β_2 -Mikroglobulin (Abb. 13a, 13b, 13c) untereinander korrelierten, fand sich keine Korrelation zwischen den Markern der beiden genannten Gruppen. Die berechneten Korrelationskoeffizienten zwischen den festgestellten Werten wurden tabellarisch (Tab. 6) dargestellt.

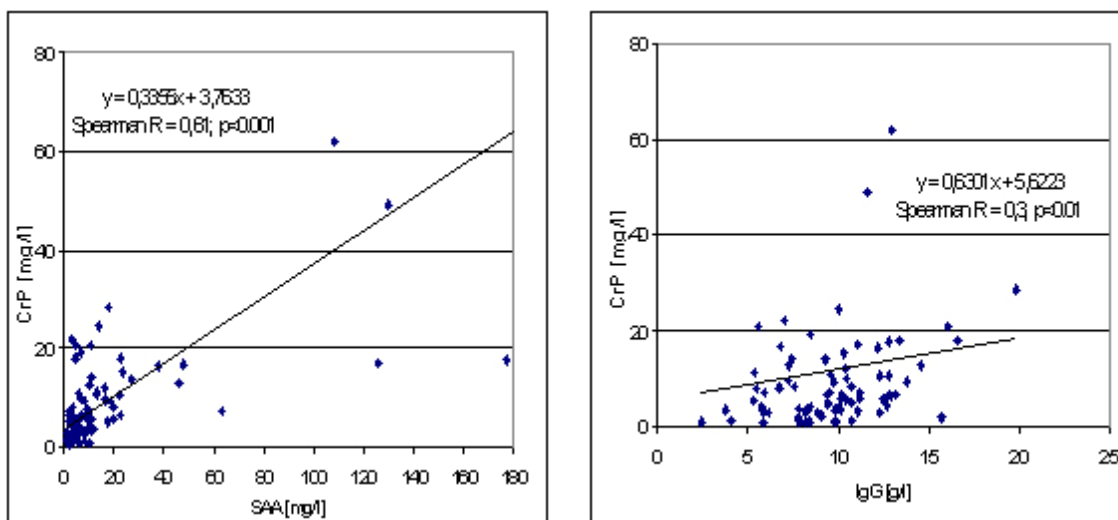


Abb. 12: Regressionsanalyse der Inflammations- und infektassoziierten Parameter

a) SAA vs. CrP

b) IgG vs. CrP

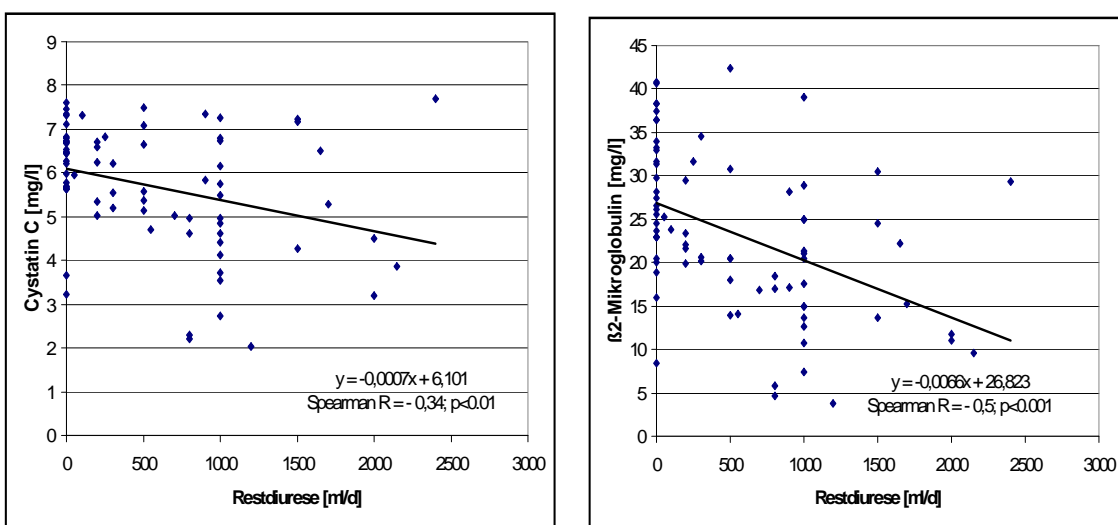
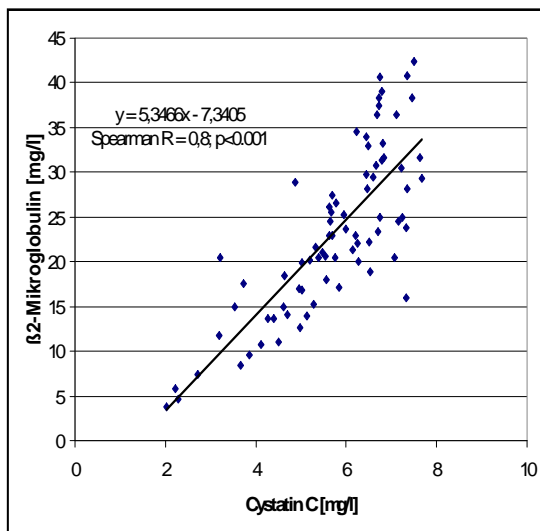


Abb. 13: Regressionsanalyse der Nierenfunktionsparameter

a) Restdiurese vs. Cystatin C

b) Restdiurese vs. β_2 -Mikroglobulin



c) Cystatin C vs. β_2 -Mikroglobulin

Tab. 6: Korrelationsanalyse zwischen den Nierenfunktionsparametern und den Inflammations- bzw. infektassoziierten Markern

	CrP	SAA	IgG
Cystatin C	- 0,12	- 0,09	0,03
β_2-Mikroglobulin	- 0,10	- 0,11	0,02
Restdiurese	0,07	0,16	0,03

5 Diskussion

5.1 Klinische Daten

Die Erhebung von klinischen Daten zur Bestimmung des Flüssigkeitshaushaltes bei Dialysepatienten ist unumstritten notwendig.

Das im Rahmen der Dialyse korrekt festgelegte Trockengewicht ist essentiell für das Wohlbefinden des Dialysepatienten. Es sollte darauf geachtet werden, dass der Patient dieses Gewicht so schonend wie möglich erreicht.

In dieser Studie waren die einzelnen Gruppen hinsichtlich des Trockengewichtes (= Optimalgewicht) vergleichbar, d.h., dass dieses in allen untersuchten Patientengruppen postdialytisch erreicht wurde. Die Auswertbarkeit, nicht nur hinsichtlich der klinischen Daten, sondern auch der angewendeten technischen Verfahren, war gegeben.

Es ist bekannt, dass die Pathogenese des Bluthochdruckes bei den meisten Dialysepatienten eine Volumenkomponente aufweist [65], welche hauptsächlich durch Flüssigkeits- und Salzkonsum der Patienten bedingt ist [52].

Aus den Ergebnissen unserer Untersuchung kann jedoch nicht angenommen werden, dass eine Überwässerung prinzipiell zu einem erhöhten Blutdruck führt.

Unsere Patienten mit einem höheren Restdiuresevolumen neigten häufig nicht zur Überwässerung.

5.2 Inflammation und Volumenstatus

Mit Hilfe des Querschnittes der Vena cava inferior (VCI) lassen sich hyperhydrierte Patienten erfassen. Insbesondere unsere Patienten, die vor und nach Dialyse den am wenigsten verkleinerten VCI-Querschnitt aufwiesen, demzufolge laut unserer Einteilung prä- und postdialytisch überwässert waren, zeigten erhöhte Inflammations- bzw. infektassoziierte Parameter (CrP, SAA).

Der Phasenwinkel und der bioelektrisch bestimmte prozentuale Wasseranteil bestätigten zumeist den sonographisch bestimmten Volumenstatus. Dagegen konnte eine Assoziation der BIA zur Inflammation nicht nachgewiesen werden.

Patienten, die nach der Dialyse sonographisch pulsatil bzw. überwässert waren, wiesen signifikant höhere CrP-, SAA- und niedrigere Albuminspiegel auf.

Es konnte somit gezeigt werden, dass die postdialytische Pulsatilität mit einer gesteigerten Entzündungsreaktion assoziiert ist. Dies bedeutet, dass Patienten die nach der Dialysesitzung nicht pulsatil und somit nicht überwässert waren, weit überwiegend keinen Hinweis auf eine erhöhte Mikroinflammation aufwiesen.

Für beide Ultraschallverfahren wurde gezeigt, dass die Hyperhydratation eng mit dem Auftreten einer proinflammatorischen Komponente assoziiert ist. Im Vergleich mit der BIA erwies sich hierbei das Pulsatilitätsverfahren treffsicherer als die Vena cava inferior-Sonographie. Eine Übereinstimmung der beiden Verfahren lag bei sonographischer Normohydratation deutlich höher (88 %) als im Falle einer Hyperhydratation (55 %). Demzufolge sind beide Methoden besser dazu geeignet, eine Überwässerung auszuschließen bzw. eine Normohydrierung festzustellen.

Hyperhydratation ist sehr häufig bei Patienten mit Herz- und Niereninsuffizienz zu finden. So konnten Niebauer *et al.* [70] beobachten, dass bei ödematösen Patienten mit Herzinsuffizienz erhöhte Endotoxinspiegel auftraten. Diese können jedoch durch eine Behandlung mit Diuretika signifikant gesenkt werden. Es ist zu vermuten, dass überschüssige Wasseranteile bei dialysepflichtigen Patienten auch im trunkalen Bereich (viscerales Darmgewebe) zu finden sind und eine vermehrte Endotoxinfreisetzung induzieren [79]. Somit kann angenommen werden, dass eine Störung der intestinalen Endothel- und Barrierefunktion besteht, die zu einer invasiven bakteriellen Translokation über die Darmwand führt. Dadurch resultiert eine Endotoxinämie, die von einer TNF- α -Plasmakonzentrationserhöhung begleitet wird [3, 11]. Endotoxine dienen als inflammatorische Triggersubstanzen und stimulieren eine Produktion von Zytokinen

aus peripheren immunkompetenten Zellen [2]. Außerdem kann die verminderte vasodilatatorische Kapazität, die eng mit TNF- α im Plasma korreliert, zu einer Gewebhypoxie beitragen. Auch dadurch würde eine bereits bestehende Inflammation noch verstärkt werden.

Die TNF- α -Produktion erfolgt als Antwort auf den erhöhten linksventrikulären Druck, der durch eine Überwässerung verursacht werden kann [83].

Chronische Entzündungsreaktionen kommen bei niereninsuffizienten Patienten verstärkt vor, zumal diese durch verschiedene Faktoren wie Modalitäten der Hämodialysebehandlung oder durch urämie-assoziierte Faktoren getriggert werden [90].

Wir konnten in dieser Arbeit zeigen, dass ein erhöhter Volumenstatus beim Dialysepatienten zu den inflammationsinduzierenden Faktoren gehören kann.

Die Inflammation ist charakterisiert durch erhöhte CrP- und SAA-Werte. Dabei ist das CrP dasjenige Protein, das am stärksten mit kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität assoziiert ist [82, 98]. Das beruht auf den bekannten Eigenschaften wie Bindung von C1q und Komplementaktivierung [104] als Vermittler der Entzündungskaskade. Weiterhin wird diskutiert, ob das CrP sogar direkt an der Atheroskleroseentstehung beteiligt ist [97].

Aus diesen Gründen ist es sehr wichtig, den Volumenstatus bei Dialysepatienten fortlaufend zu kontrollieren, um Zeichen der Flüssigkeitsüberladung zu diagnostizieren. Durch therapeutische Optionen (Diuretika bei vorhandener Restdiurese, Reduktion des Trockengewichtes, Erhöhung der Dialysefrequenz und Dialysedauer) könnte die durch Hyperhydratation bedingte chronische Mikroinflammation möglichst gering gehalten werden.

5.3 Inflammation und Ernährungsstatus

Auch der Ernährungszustand kann die Inflammation bei Dialysepatienten beeinflussen. So zeigten publizierte Daten von Stenvinkel *et al.* [92], dass eine Malnutrition im Rahmen eines sogenannten MIA-Syndroms (Malnutrition, Inflammation, Atherosklerose) mit einer erhöhten Entzündungsreaktion assoziiert ist. Eine schwere Malnutrition geht mit einer schweren Hypoalbuminämie, oxydativem Stress, einem gesteigerten Proteinkatabolismus, einem erhöhten CrP und einer Aktivierung proinflammatorischer Zytokine einher [91]. In einer anderen Studie wurde allerdings keine Beziehung zwischen Malnutrition und Atherosklerose gefunden [4].

Laut Kaysen *et al.* [48] ist eine Gruppeneinteilung anhand des Albumins sehr wichtig, denn je niedriger der Albuminwert, desto höher ist die Mortalität.

Erstaunlicherweise wiesen 40 % unserer Patienten eine Hypoalbuminämie auf. Das könnte bedeuten, dass außer einer vorliegenden Mangelernährung auch eine Begleit-inflammation eine Rolle spielte.

Für den BMI konnte nachgewiesen werden, dass dieser beim männlichen Geschlecht im Vergleich zu den Frauen höher lag. Die Mehrzahl unserer Patienten hatten einen BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$, was einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Malnutrition darstellt [43]. Johnson *et al.* [42] fanden heraus, dass bei Peritonealdialysepatienten mit einem BMI $> 27,5 \text{ kg/m}^2$ die Überlebenszeit im Vergleich zu denjenigen Patienten mit einem normalen BMI doppelt so lang war. Man nimmt an, dass ein erhöhter BMI einen protektiven Effekt hat, unabhängig von biochemischen Ernährungsparametern, der Dialyседosis und dem kardiovaskulären Risiko der Patienten. Ein niedriger BMI korreliert mit einem erhöhten Risiko für Hospitalisierung und Mortalität der Dialysepatienten [21].

Romero-Corral *et al.* [83] stellten fest, dass der BMI, bezogen auf Erkrankungen des Herzens, ein schlechter Prädiktor für die Mortalität ist, da übergewichtige KHK-Patienten (BMI bis 35 kg/m^2) im Vergleich zu normalgewichtigen keine höhere Gesamtmortalität aufwiesen. Ist jedoch bei herzkranken Patienten der BMI $< 20 \text{ kg/m}^2$, erhöht sich das relative Sterberisiko in Bezug auf die Gesamtmortalität um 37 % und hinsichtlich der koronaren Sterblichkeit um 45 %.

Der Phasenwinkel, gemessen im Rahmen der BIA, lässt Aussagen über den Zustand der Zelle zu. Ein hoher Phasenwinkel spricht für gut ernährte, ein niedriger für mangelernährte oder überwässerte Zellen. Bei der Beurteilung der Körperzusammensetzung bzw. des Ernährungszustandes der untersuchten Patienten zeigte sich, dass der Anteil der überwässerten Patienten mit einem Phasenwinkel $< 4,5^\circ$ am höchsten war. Die Übereinstimmung des Phasenwinkels mit den sonographischen Verfahren, insbesondere der Pulsatilität nach der Dialyse, war signifikant nachweisbar.

Für unsere Untersuchungen wurden das Albumin, der BMI und der Phasenwinkel als Ernährungsmarker berücksichtigt. Diese zeigten keinen Einfluss auf die untersuchten Inflammations- bzw. infektassoziierten Parameter.

5.4 Abhängigkeit des Volumenstatus und der Inflammation von der Nierenrestfunktion

In unserer Arbeit konnten wir keine Abhängigkeit des Volumenstatus und der Inflammation von der Nierenrestfunktion feststellen. Dies wurde durch eine statistische Analyse zwischen den sonographischen Untersuchungsmethoden bzw. entsprechenden Inflammations- und infektassoziierten Parametern zu den Markern der Nierenrestfunktion bestätigt. Es muss daher konstatiert werden, dass der Volumenstatus und die Inflammation im Terminalstadium der chronischen Niereninsuffizienz [68] nicht in dem Maße beeinflusst werden, wie es zwischen den verschiedenen Schweregraden der chronischen Niereninsuffizienz bekannt ist [92, 110].

5.5 Konsequenzen für die Praxis

Neben der Beachtung klinischer Daten (z.B. Blutdruck, Hautturgor, Ödeme) bieten die vorgestellten sonographischen Methoden einen wesentlichen Erkenntnisgewinn für die Einschätzung des Hydratationsstatus. Sowohl die Morphologie der Vena cava inferior als auch die Einschätzung des Flussverhaltens in der Vena femoralis erlauben eine konkrete Aussage hinsichtlich einer Normhydratation.

Da beide Ultraschallverfahren ähnliche Ergebnisse bezüglich des Hydratationszustandes zeigten, liegt es im Ermessen bzw. in der Fähigkeit des Arztes, welche der beiden Methoden er befürwortet und anwendet.

Mit einem korrekten Flüssigkeitsmanagement der Dialysepatienten besteht die Chance, unter anderem die als schädlich erkannte Mikroinflammation zu vermeiden.

Auch durch die Bestimmung der Inflammations- und infektassoziierten Parameter CrP und SAA lässt sich eine beginnende bzw. bestehende Mikroinflammation rechtzeitig erkennen und somit durch den Arzt entgegenwirken.

Letztendlich können durch die optimale Anwendung o. g. Methoden die Lebensqualität der Dialysepatienten verbessert und Kosten im Gesundheitswesen eingespart werden.

6 Zusammenfassung

Bei der sonographisch verifizierbaren Hyperhydratation, unabhängig vom durchgeführten Sonographieverfahren, konnten bei Hämodialysepatienten erhöhte Inflammations- bzw. infektassoziierte Laborwerte nachgewiesen werden. Im Einzelnen waren die Serumspiegel von CrP und SAA bei Überwässerung signifikant erhöht. Diese lassen eine unspezifische Entzündungsreaktion vermuten, da für das IgG keine Veränderung evaluiert wurde.

Aufgrund der erhobenen Befunde lässt sich schlussfolgern, dass das CrP sehr gut den Inflammationsstatus von Hämodialysepatienten widerspiegelt. Die routinemäßige Bestimmung der CrP-Spiegel sollte in der Dialysepraxis deshalb konsekutiv verfolgt werden.

Erhöhte Entzündungs- und infektassoziierte Werte (CrP, SAA, IgG) konnten im Rahmen der Bestimmung des Ernährungsstatus mit den Parametern Albumin, BMI und Phasenwinkel nicht in Einklang gebracht werden. Die Korrelationsanalyse erbrachte keine signifikante Beziehung zwischen den gemessenen Ernährungsparametern und den Inflammations- bzw. infektassoziierten Markern.

In der Korrelationsanalyse zwischen dem bioelektrisch gemessenen Phasenwinkel und den untersuchten Markern CrP, SAA und IgG konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden.

Die beiden sonographischen Messverfahren unterschieden sich bezüglich der Sensitivität und der Spezifität nur gering.

Es ist zu vermuten, dass die sonographischen Verfahren relativ direkt den Füllungsstatus abdomineller Venen widerspiegeln, welcher letztlich für die erhöhte Permeabilität (Durchlässigkeit) von Darmtoxinen verantwortlich gemacht wird.

Bei den untersuchten Dialysepatienten konnten Hinweise auf eine Mangelernährung eruiert werden. Der BMI ($< 25 \text{ kg/m}^2$) und die Serumkonzentrationen von Albumin ($< 35 \text{ g/l}$) waren bei 62,5 % ($n = 45$ Patienten) bzw. 40,3 % ($n = 31$ Patienten) erniedrigt. Niedrige Albuminspiegel könnten allerdings auch durch eine chronische Inflammation verursacht worden sein.

Die vorliegende „Nierenrestfunktion“ im Endstadium der chronischen Nierenfunktion hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Volumen- und Ernährungsstatus.

7 Literaturverzeichnis

- 1 Abbott KC, Glanton CW, Trespalacios FC, Oliver DK, Ortiz MI, Agodoa LY: Body mass index, dialysis modality and survival: Analysis of the United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Wave II Study. *Kidney Int* 65 (2004) 597-605
- 2 Anker SD, Egerer KR, Volk HD, Kox WJ, Pool-Wilson PA, Coats AJ: Elevated soluble CD 14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 79 (1997) 1426-1430
- 3 Anker SD, Volterrani M, Egerer KR, Felton CV, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ: Tumour necrosis factor alpha as a predictor of impaired peak leg blood flow in patients with chronic heart failure. *QJM* 91 (1998) 199-203
- 4 Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore M: Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 14 (2003) 2366-2372
- 5 Behring-Nephelometer: Bedienungsanleitung-Version 2.0
- 6 Bergström J: Metabolic acidosis and nutrition in dialysis patients. *Blood Purif* 13 (1995) 361-367
- 7 Berneis K, Iseli-Schaub J, Garbani E, Meier R, Kiss D: Effects of intradialytic parenteral nutrition in chronic haemodialysis patients with malnutrition: A pilot study *Wien. Klin Wochenschr* 111/21 (1999) 876-881
- 8 Bernstein LH, Leukhardt-Fairfield CJ, Pleban W et al: Usefulness of data on albumin and prealbumin concentrations in determining effectiveness of nutritional support. *Clin Chem* 35 (1989) 271-274
- 9 Bethea M, Forman DT: β_2 -Mikroglobulin: its significance and clinical usefulness. *Ann Clin Lab Sci* 20 (1990) 163-168

- 10 Boege F: Harnproteine. In: Thomas L (Hrsg): Labor und Diagnose. TH-Books Verlagsgesellschaft, Frankfurt, 1998, S. 393-410
- 11 Brandtzaeg P, Kierulf P, Gaustad P, et al: Plasma endotoxin as a predictor of multiple organ failure and death in systemic meningococcal disease. *J Infect Dis* 159 (1989) 195-204
- 12 Busse R: Gefäßsystem und Kreislaufregulation. In: Schmidt RF, Thews G (Hrsg): Physiologie des Menschen. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (usw.), 1995, S. 498-561
- 13 Casl MT, Bulatovic G, Orlic P, Salbljar-Matovinovic SM: The diagnostic capacity of serum amyloid A protein for early recognition of kidney allograft rejection. *Nephrol Dial Transplant* 10 (1995) 1901-1904
- 14 Charra B, Laurent G, Chazot C, Calemard E, Terrat JC, Vanel T, Jean G, Ruffet M: Clinical assessment of dry weight. *Nephrol Dial Transplant* 11 [Suppl 2] (1996) 16-19
- 15 Chazot C, Charra B, Laurent G, Didier C, Vo Van C, Terrat JC, Calemard E, Vanel T, Ruffet M: Interdialysis blood pressure control by long haemodialysis sessions. *Nephrol Dial Transplant* 10 [Suppl 6] (1995) 831-837
- 16 Cheriex EC, Leunissen KML, Janssen JHA, Mooy JMV, van Hooff JP: Echography of the inferior vena cava is a simple and reliable tool for estimation of "dry weight" in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 4 (1989) 563-568
- 17 Chertow GM, Lowrie EG, Wilmore DW, Gonzalez J, Lew NL, Ling J, Leboff MS, Gottlieb MN, Huang W, Zebrowski B: Nutritional assessment with bioelectrical impedance analysis in maintenance hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 6 (1995) 75-81

- 18 Detsky AS, Baker JP, Mendelson RA, Wolman SL, Wesson DE, Jeejeebhoy KN: Evaluating the accuracy of nutritional assessment techniques applied to hospitalized patients: methodology and comparisons. *J Parenter Enteral Nutr* 8 (1984) 153-159
- 19 Don C, Burns KD, Levine DZ: Body fluid volume status in hemodialysis patients: The value of the chest Radiograph. *J Can Assoc Radiol* 41 (1990) 123-126
- 20 Fiedler R, Saile P, Steudte R, Mall M, Osten B: Klinischer Ernährungsstatus bei Hämodialysepatienten im Vergleich zu laborchemischen Parametern und zur bioelektrischen Impedanz. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 35 (2006) 178-184
- 21 Fleischman E, Teal N, Dudley J, May W, Bower JD, Salahudeen A: Overweight in hemodialysis and its influence on mortality and hospital stay: Data from 1,346 patients. *Kidney Int* 55 (1999) 1560-1567
- 22 Friedl W, Mair J, Thomas S, Pichler M, Puschendorf B: Natriuretic peptides and cyclic guanosine monophosphate in asymptomatic and symptomatic left ventricular dysfunction. *Heart* 76 (1996) 129-136
- 23 Fießl HS, Middeke MRF: Anamnese und klinische Untersuchung. Georg Thieme, Stuttgart, 1998, S. 172-175
- 24 Fießl HS, Middeke MRF: Anamnese und klinische Untersuchung. Georg Thieme, Stuttgart, 1998, S. 334-335
- 25 Gladisch R: Einführung in die sonographische Diagnostik. In: Gladisch R. (Hrsg): Praxis der abdominalen Ultraschalldiagnostik. Schattauer, Stuttgart, 1992, S. 2-28
- 26 Gudivaka R, Schoeller D, Kushner RF: Effect of skin temperature on multi-frequency bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol* 81 (1996) 838-845

- 27 Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ: Mini nutritional assessment: a practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients: Facts Res Gerontol [Suppl 2] (1994) 15-59
- 28 Hakim RM, Lazarus JM: Initiation of dialysis. J Am Soc Nephrol 6 (1995) 1319-1328
- 29 Hakim RM, Levin N: Malnutrition in Hemodialysis Patients. Am J Kidney Dis 21 (1993) 125-137
- 30 Hartmann A, Eide TC, Fauchald P, Bentdal Q, Herbert J, Gallimore JR, Pepys MB : Serum amyloid A protein is a clinically useful indicator of acute renal allograft rejection. Nephrol Dial Transplant 12 (1997) 161-166
- 31 Hauck G: Pathophysiologie der Ödembildung. Perfusion. Springer, 1990, S. 1-5
- 32 Haug C, Metzeler A, Steffgen J, Kochs M, Hombach V, Grunert A: Increased brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide plasma concentrations in dialysis dependent chronic renal failure and in patients with elevated left ventricular filling pressure. Clin Investig 72 (1994) 430-434
- 33 Henderson LW, Thomson GE, Waterhouse K, McDonald HP, Friedman EA, Kinet JP, Soyeur D, Balland N, Saint-Remy M, Collignon P, Godon JP: Symptomatic hypotension during hemodialysis. Kidney Int 17 (1980) 571-576
- 34 Hoenich NA, Levin NW: Can technology solve the clinical problem of „dry weight“? Nephrol Dial Transplant 18 (2003) 647-650
- 35 Hofmann W, Guder WG: A diagnostic programme for quantitative analysis of proteinuria. J Clin Chem Clin Biochem 27 (1989) 589-600
- 36 Hogarth MB, Gallimore R, Savage P, Palmer AJ, Starr, JM, Bulpitt CJ, Pepys MB: Acute phase proteins, C-reactive protein and serum amyloid A protein, as prognostic markers in the elderly inpatient. Age Ageing 26 (1997) 153-158

- 37 Igarashi Y, Suzuki H, Imafuku T: Hypertension in patients on chronic hemodialysis: the role of the renin-angiotensin system. *Jap Circulat J* 51 (1987) 479-484
- 38 Ikizler TA, Greene JH, Wingard RL, Parker RA, Hakim RM: Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 6 (1995) 1386-1391
- 39 Ishizaka Y, Yamamoto Y, Fukunaga T, Yokota N, Kida O, Kitamura K, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H, Eto T: Plasma concentration of human brain natriuretic peptide in patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 24 (1994) 461-472
- 40 Jaeger JQ, Mehta RL: Assessment of dry weight in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 10 (1999) 392-403
- 41 John E: Morley *Proceedings of the Nutrition Survey* 57 (1998) 587-592
- 42 Johnson DW, Herzig KA, Purdie DM, Chang W, Brown AM, Rigby RJ, Campbell, SB, Nicol DL, Hawley, CM: Is obesity a favorable prognostic factor in peritoneal dialysis patients? *Perit Dial Int* 20 (2000) 715-721
- 43 Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD : Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 63 (2003) 793-808
- 44 Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH: A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 38 (2001) 1251-1263
- 45 Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Humphreys MH, Block G: Comparing outcome predictability of markers of malnutrition-inflammation complex syndrom in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 19 (2004) 1507-1519

- 46 Kathenelson R, Perel A, Berkenstadt H, Preisman S, Kogan S, Sternik L, Segal E: Accuracy of transpulmonary thermodilution versus gravimetric measurement of extravascular lung water. *Critical Care Medicine* 32 (2004) 1550-1554
- 47 Katzarski KS, Nisell J, Randmaa I, Danielsson A, Freyschuss U, Bergström J: A critical evaluation of ultrasound measurement of inferior vena cava diameter in assessing dry weight in normotensive and hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Diseases* 30 (1997) 459-465
- 48 Kaysen GA, Kumar V: Inflammation in ESRD: causes and potential consequences. *J Ren Nutr* 13 (2003) 158-160
- 49 Kondrup J, Rasmussen HH, Hamburg O, Stanga Z, Ad Hoc ESPEN Working Group: Nutritional Risk Screening (NRS 2002): A new method based on analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 22 (2003) 321-336
- 50 Krahenbuhl B, Restellini A, Frangos A: Peripheral venous pulsatility detected by Doppler method for diagnosis of right heart failure. *Cardiology* 71 (1984) 173-176
- 51 Krause I, Birk E, Davidovits M, Cleper R, Blieden L, Pinhas L, Gamzo Z, Eisenstein B: Inferior vena cava diameter: a useful method for estimation of fluid status in children on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 16 (2001) 1203-1206
- 52 Krautzig S, Janssen U, Koch KM, Granolleras C, Shaldon S: Dietary salt restriction and reduction of dialysate sodium to control hypertension in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 13 (1998) 552-553
- 53 Kuhn C, Kuhn A, Rykow K, Osten B: Extravascular lung water index: a new method to determine dry weight in chronic hemodialysis patients. *Hemodial Int* 10 (2006) 68-72
- 54 Kusaba T, Yamagucci K, Oda H: Echography of the inferior vena cava for estimating fluid removal from patients undergoing hemodialysis. *Jpn J Nephrol* 38 (1996) 119-123

- 55 Kushner RF, de Vries PM, Gudivaka R: Use of bioelectrical impedance analysis measurements in the clinical management of patients undergoing dialysis. *Am J Clin Nutr* 64 [Suppl 3] (1996) 503-509
- 56 Lauster F, Fülle HJ, Gerzer R, Schiffel H: The postdialytic plasma cyclic guanosine 3`5`- monophosphate level as a measure of fluid overload in chronic hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2 (1992) 1451-1454
- 57 Lee SW, Song JH, Kim GA, Lim HJ, Kim MJ: Plasma brain natriuretic peptide concentration on assessment of hydration status in hemodialysis patient. *Am J Kidney Dis* 41 (2003) 1257-1266
- 58 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* 15 (1990) 458-482
- 59 Löser C, Keymling M: Praxis der enteralen Ernährung: Indikation-Technik-Nachsorge. Georg Thieme, Stuttgart, 2001
- 60 Lukaski HC: Methods for assessment of human body composition: traditional and new. *Am J Clin Nutr* 50 (1987) 537-543
- 61 Malle E, De Beer FC: Human serum amyloid A (SAA) protein: a prominent acute-phase reactant for clinical practice. *Eur J Clin Invest* 26 (1996) 427-435
- 62 Mandelbaum A, Link A, Wambach G, Ritz E: Vena-cava-Sonographie zur Beurteilung des Hydratationszustandes bei Niereninsuffizienz. *Dtsch Med Wschr* 118 (1993) 1309-1315
- 63 Mandelbaum A, Ritz E: Vena cava diameter measurement for estimation of dry weight in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 11 [Suppl 2] (1996) 24-27

- 64 Marhaug G, Dowton SB: Serumamyloid A: apolipoprotein and precursor of AA amyloid. In: Husby G (Ed): Reactive Amyloidosis and the Acute Phase Response. Ballieres Clinical Rheumatology Vol 8 Balliere Tindall, London, 1994, S. 533-537
- 65 Martinez-Maldonado M: Hypertension in end-stage renal disease. *Kidney Int [Suppl 68]* (1998) 67-72
- 66 Müller MJ, Selberg O: Ernährungsmedizinische Untersuchungen. In: Müller MJ (Hrsg): Ernährungsmedizinische Praxis: Methoden-Prävention-Behandlung. Springer, Berlin, Heidelberg, 1998, S. 29-202
- 67 Naganuma T, Sugimura K, Wada S, Yasumoto R, Sugimura T, Masuda C, Uchida J, Nakatani T: The prognostic role of brain natriuretic peptides in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 22 (2002) 437-444
- 68 National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 39 (2002) 1-266
- 69 Natori H, Tamaki S, Kira S: Ultrasonographic evaluation of ventilatory effect on inferior vena cava configuration. *Am Rev Respir Dis* 120 (1979) 421-427
- 70 Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, Poole-Wilson PA, Coats AJS, Anker SD: Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet* 353 (1999) 1838-1842
- 71 NIH (1996): NIH Consensus statement. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement. National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. *Nutrition* 12 (1994) 749-762
- 72 Oe B de Fijter WM, de Fijter CWH, Straver B, Oe PL Stevens P, de Vries PMJM: Detection of hydration status by total body bioelectrical impedance analysis (BIA) in patients on hemodialysis. *Int J Art Org* 20 (1997) 371-374

- 73 Pepys M, Hirschfield GM: C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 111 (2003) 1805-1812
- 74 Perez-Garcia R, Lopez-Gomez JM, Jofre R, Junco E, Valderrabano F: Haemodialysis dose, extracellular volume control and arterial hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 16 [Suppl 1] (2001) 98-101
- 75 Pietrobelli A, Formica C, Wang Z, Heymsfield SB: Dual-energy x-ray absorptiometry body composition model: review of physical concepts. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 271 (1996) E941-E951
- 76 Pirlich M, Luhmann N, Schütz T, Plauth M, Lochs H: Mangelernährung bei Klinikpatienten: Diagnostik und klinische Bedeutung. *Akt Ernähr Med* 24 (1999) 260-266
- 77 Pollock CA, Ibels LS, Zhu FY, Warnant M, Caterson RJ, Waugh DA, Mahony JF: Protein intake in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 8 (1997) 777-783
- 78 Rahman M, Dixit A, Donley V, Gupta S, Hanslik T, Lacson E, Ogundipe A, Weigel K, Smith MC: Factors associated with inadequate blood pressure control in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 33 (1999) 498-506
- 79 Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, Niebauer J, Volk HD, Coats AJ, Anker SD: Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 102 (2000) 3060-3067
- 80 Reibe A: Die Dopplersonographie der Vena femoralis – ein Beitrag zur Bestimmung des Optimalgewichtes bei Dialysepatienten. Diss, Halle, 1997
- 81 Reibe A, Langer T, Rösch R, Osten B: Die Doppler-Sonographie der Vena femoralis. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 27 (1998) 368-372
- 82 Ridker PM: Role of inflammatory biomarkers in prediction of coronary heart disease. *Lancet* 358 (2001) 946-948

- 83 Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, Mookadam F, Lopez-Jimenez F: Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 368 (2006) 666-678
- 84 Rosanelli K: Present diagnostic value of IgM determination in newborns. In: Betke K, Riegel K, Belohradsky BH (Eds): *Diagnostics in Peritoneal Infections*. Die medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg, 1984, S. 174-178
- 85 Santoro A, Mancini E, Paolini F, Zuccelli P: Blood volume monitoring and control. *Nephrol Dial Transplant* 11 [Suppl 2] (1996) 42-47
- 86 Sasaki T; Kubo T, Miyamoto T, Komamura K, Honda K, Miyatake K: Clinical significance of measuring inferior vena cava dimension in patients with acute exacerbation of chronic heart failure. *J Cardiol* 37 (2001) 309-313
- 87 Schoenfeld PY, Henry RR, Laird NM, Roxe DM: Assessment of nutritional status of the national cooperative dialysis study population. *Kidney Int* 23 (1983) 80-88
- 88 Schönweiß G: *Dialysefibel*. 2. Aufl. Abakiss, Bad Kissingen, 1996, S. 36-37
- 89 Schönweiß G: *Dialysefibel*. 2. Aufl. Abakiss, Bad Kissingen, 1996, S. 329-336
- 90 Stenvinkel P: The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 16 (2001) 36-40
- 91 Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström, J: Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 15 (2000) 953-960
- 92 Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T: Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 55 (1999) 1899-1911

- 93 Stroh S: Methoden zur Erfassung der Körperzusammensetzung. Ernährungs-
umschau 42 (1995) 88-94
- 94 Thomas L: β_2 -Mikroglobulin. In: Thomas L (Hrsg): Clinical Laboratory
Diagnostics. TH-Books Verlagsgesellschaft, Frankfurt, 1998, S. 685-688
- 95 Thomas L: Immunglobuline. In: Thomas L (Hrsg): Labor und Diagnose. TH-
Books Verlagsgesellschaft, Frankfurt, 1998, S. 684-695
- 96 Thomas L: Labor und Diagnose. 5. Aufl. TH-Books Verlagsgesellschaft,
Frankfurt, 1998, S. 116-120
- 97 Venugopal SK, Devaraj S, Jialal I: Effect of C-reactive protein on vascular cells:
evidence for a pro-inflammatory, proatherogenic role. Curr Opin Nephrol
Hypertens 14 (2005) 33-37
- 98 Verma S, Li SH, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PW, Li RK, Dhillon B,
Mickle DA: Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the
proatherogenic effects of C-reactive protein. Circulation 105 (2002) 1890-1896
- 99 Vorderwinkler KP, Artner-Dworzak E, Jakob G, Mair J, Diensti F, Pichler M,
Puschendorf B: Release of cyclic guanosine monophosphate evaluated as a
diagnostic tool in cardiac disease. Clin Chem 37 (1991) 186-190
- 100 Webster ADB: Laboratory investigation of primary deficiency of the lymphoid
system. Clinics Immunology and Allergy 5 (1985) 447
- 101 Wei CM, Heublein DM, Perrella MA, Lerman A, Rodeheffer RJ, McGregor CG,
Edwards WD, Schaff HV, Burnett Jr JC: Natriuretic peptide system in human
heart failure. Circulation 88 (1993) 1004-1009
- 102 Whicher J, Spence C: When is serum albumin worth measuring? Ann Clin
Biochem 24 (1987) 572-580
- 103 WHO: Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a
WHO Consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 894 (2000) 1-253

- 104 Wolbink GJ, Brouwer MC, Buysmann S, ten Berge IJ, Hack CE: CRP-mediated activation of complement in vivo: assessment by measuring circulating complement-C-reactive protein complexes. *J Immunol* 157 (1996) 473-479
- 105 Wolfram G, Sitter T, Gottsman M, Gerzer R, Schiffel H: Assessment of dry weight in hemodialysis patients by the volume markers ANP and cGMP. *Nephrol Dial Transplant* 11 [Suppl 2] (1986) 28-30
- 106 Yamada T: Serum Amyloid A (SAA): a concise review of biology, assay methods and clinical usefulness. *Clin Chem Lab Med* 37 (1999) 381-388
- 107 Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M, Nakao K, Imura H: Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 87 (1993) 464-469
- 108 Zaluska WT, Schneditz D, Kaufman AM, Morris AT, Levin NW: Relative underestimation of fluid removal during hemodialysis hypotension measured by whole body bioimpedance. *ASAIO J* 44 (1998) 823-827
- 109 Zhu F, Schneditz D, Wang E, Martin K, Morris AT, Levin NW: Validation of changes in extracellular volume measured during hemodialysis using a segmental bioimpedance technique. *ASAIO J* 44 (1998) 541-545
- 110 Zimmermann J, Schramm L, Metzger T, Wanner C: Malnutrition, Inflammation und Arteriosklerose bei Niereninsuffizienz. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 32 (2003) 401-407

8 Anlagen

8.1 prä-dialytischer Datenvergleich zwischen überwässerten („pulsatil“) und nicht überwässerten („nicht pulsatil“) Patienten

	„pulsatil“ (Gr. A) (n = 46)	„nicht pulsatil“ (Gr. B) (n = 31)	Signifikanz p
Gewicht vor HD [kg]	66,6 ± 12,8	78 ± 16	< 0,001
Optimalgewicht [kg]	64,5 ± 12,4	76,3 ± 15,4	< 0,001
BMI [kg/m²]	24 ± 3,8	27 ± 5,0	< 0,050
RR vor HD [mmHg]	131 / 76	135 / 76	n.s.
RR nach HD [mmHg]	123 / 72	131 / 74	n.s.
Ultrafiltration [l]	2,03 ± 0,9	1,73 ± 1	n.s.
Restdiurese [ml/d]	464 ± 597	703 ± 629	n.s.
BIA-Wasseranteil [%]	51,5 ± 5,6	50,8 ± 5,5	n.s.
BIA-Phase [°]	4,8 ± 1,6	5,6 ± 1,4	< 0,050
Alter [Jahre] bei Tag der US	63 ± 15	59 ± 14	n.s.
Geschlecht	m = 20; w = 26	m = 23; w = 8	n.s.
Cystatin C [mg/l]	5,9 ± 1,3	5,4 ± 1,5	n.s.
β₂-Mikroglobulin [mg/l]	25,2 ± 8,9	20 ± 8,8	< 0,050
SAA [mg/l]	22,8 ± 75,8	25 ± 41	n.s.
Albumin [g/l]	35,8 ± 4,8	35 ± 4,5	n.s.
IgG [g/l]	9,9 ± 3,2	9,33 ± 3,0	n.s.
CrP [mg/l]	11,9 ± 28,3	11,35 ± 13,1	n.s.

**8.2 postdialytischer Datenvergleich zwischen überwässerten („pulsatil“)
und nicht überwässerten („nicht pulsatil“) Patienten**

	„pulsatil“ (Gr. C) (n = 16)	„nicht pulsatil“ (Gr. D) (n = 61)	Signifikanz p
Gewicht nach HD [kg]	70,1 ± 13,0	69 ± 15,3	n.s.
Optimalgewicht [kg]	69,8 ± 12,9	69,1 ± 15,4	n.s.
BMI [kg/m²]	24,8 ± 5,5	25,3 ± 4,4	n.s.
RR vor HD [mmHg]	134 / 76	132 / 76	n.s.
RR nach HD [mmHg]	124 / 71	127 / 74	n.s.
Ultrafiltration [l]	2,04 ± 0,9	1,88 ± 1	n.s.
Restdiurese [ml/d]	409 ± 464	600 ± 650	n.s.
BIA-Wasseranteil [%]	50,7 ± 6,6	51,4 ± 5,3	n.s.
BIA-Phase [°]	3,8 ± 1,2	5,4 ± 1,5	< 0,001
Alter [Jahre] bei Tag der US	72 ± 8	59 ± 15	< 0,001
Geschlecht	m = 7; w = 9	m = 34; w = 27	n.s.
Cystatin C [mg/l]	5,6 ± 1,2	5,7 ± 1,4	n.s.
β₂-Mikroglobulin [mg/l]	22,8 ± 7,2	23,2 ± 9,7	n.s.
SAA [mg/l]	51,5 ± 125	16,4 ± 30,6	< 0,050
Albumin [g/l]	33,4 ± 4,9	36,0 ± 4,4	< 0,050
IgG [g/l]	10,8 ± 3,7	9,36 ± 2,9	n.s.
CrP [mg/l]	22,2 ± 46,5	8,97 ± 10,5	< 0,050

**8.3 Datenvergleich zwischen den Vena cava - Gruppen (Gruppe 1: ü/ü),
Gruppe 2: ü/n, Gruppe 3: n/n)**

	Gruppe 1 (ü/ü) (n = 17)	Gruppe 2 (ü/n) (n = 27)	Gruppe 3 (n/n) (n = 33)	Signifikanz p
Gewicht nach HD [kg]	71,1 ± 12,1	64,8 ± 16,0	71,9 ± 14,4	n.s.
Optimalgewicht [kg]	71,0 ± 11,9	64,7 ± 16,2	72,1 ± 14,4	n.s.
BMI [kg/m²]	24,6 ± 3,3	22,6 ± 4,5	26,0 ± 4,5	< 0,020
RR vor HD [mmHg]	141 / 76	131 / 76	130 / 77	n.s. (1 vs. 3 < 0,050)
RR nach HD [mmHg]	133 / 75	122 / 71	127 / 74	n.s.
Ultrafiltration [l]	1,6 ± 0,95	2,2 ± 0,99	1,8 ± 0,96	n.s.
Restdiurese [ml/d]	397 ± 482	474 ± 663	715 ± 622	n.s.
BIA-Wasseranteil vor HD [%]	54,1 ± 6,4	55,7 ± 4,8	52,6 ± 5,7	n.s. (2 vs. 3 < 0,050)
BIA-Wasseranteil nach HD [%]	51,4 ± 5,6	53,2 ± 4,8	49,6 ± 5,7	< 0,050
BIA-Phase vor HD [°]	4,4 ± 1,3	4,2 ± 1,4	4,6 ± 1,1	n.s.
BIA-Phase nach HD [°]	4,85 ± 1,4	4,9 ± 1,7	5,4 ± 1,4	n.s.
Alter [Jahre]	67 ± 10	58 ± 18	61 ± 13	n.s. (1 vs. 2 < 0,001)

	Gruppe 1 (ü/ü) (n = 17)	Gruppe 2 (ü/n) (n = 27)	Gruppe 3 (n/n) (n = 33)	Signifikanz p
Geschlecht	m = 11, w = 6	m = 8, w = 19	m = 22, w=11	< 0,009
Cystatin C [mg/l]	5,4 ± 1,3	6,3 ± 1,1	5,3 ± 1,5	< 0,011
β₂-Mikroglobulin [mg/l]	19,6 ± 5,9	28 ± 8,4	20,9 ± 9,6	< 0,002
SAA [mg/l]	59,7 ± 122	12,5 ± 23,6	14,3 ± 30,1	< 0,029
Albumin [g/l]	33,8 ± 6,3	35,8 ± 4,3	36 ± 3,9	n.s.
IgG [g/l]	10,8 ± 4,5	9,9 ± 2,4	8,8 ± 2,7	n.s.
CrP [mg/l]	26,2 ± 46,3	7,4 ± 5,5	7,8 ± 6,6	< 0,013

9 Thesen

1. Die Erhebung klinischer Daten (Körpergewicht, Blutdruck, Ödeme, Hautturgor) ist die Grundvoraussetzung zur Bestimmung des Flüssigkeitshaushaltes bei Dialysepatienten. Das Trockengewicht muss bei einer Veränderung des Blutdruckes und der klinischen Parameter überprüft und korrigiert werden.
2. Eine gründliche Datenerhebung zur Ernährung sowie die körperliche Untersuchung von Muskelgruppen und Fettdepots bei den Dialysepatienten sind wesentliche Bestandteile in der Diagnostik einer Malnutrition. Nicht nur der Body Mass Index (BMI) und die bioelektrische Impedanz (BIA) sondern auch der Serumalbuminspiegel gehören zu den diagnostischen Optionen bei Evaluation des Ernährungsstatus.
3. BMI - Werte, die unter 25 kg/m^2 liegen, und Albuminkonzentrationen, die 35 g/l unterschreiten, erhärten den Verdacht auf eine Mangelernährung. Kontinuierliche Verlaufsuntersuchungen dieser beiden Parameter sind daher zu empfehlen, zumal bei $62,5 \%$ bzw. $40,3 \%$ der untersuchten Dialysepatienten ein BMI - Wert $< 25 \text{ kg/m}^2$ bzw. eine relative Hypoalbuminämie ($< 35 \text{ g/l}$) diagnostiziert wurden.
4. Die Höhe des BMI und des Serumalbuminspiegels sind geschlechtsabhängig, da für die Patienten des männlichen Geschlechts im Vergleich zu den weiblichen durchschnittlich höhere Werte gemessen wurden. Das Geschlecht muss deshalb bei der Einschätzung des Ernährungsstatus berücksichtigt werden.
5. Für die Bestimmung des Hydratationsstatus bei den Dialysepatienten wurden zwei etablierte Methoden (Vena cava-Sonographie, Bioimpedanzanalyse) und ein relativ neues Verfahren (Pulsatilitätsanalyse der Vena femoralis) verwendet. Die bioelektrische Impedanzanalyse kann mittels des gemessenen Phasenwinkels ($< 4,5^\circ$) überwässerte Patienten identifizieren, wenn eine Mangelernährung ausgeschlossen werden kann.

6. Die Form des Vena cava inferior-Querschnittes und die Vena femoralis-Pulsatilität sind geeignete sonographische Parameter zur Einschätzung des Volumenstatus bei Dialysepatienten. Eine sichere Aussage zum Ausschluss einer Überwässerung ist bei schmal ovalem Vena cava inferior-Querschnitt bzw. bei atemmoduliertem Fluss und fehlender Pulsatilität in der Vena femoralis gegeben. Die Vena cava-Sonographie und die Beurteilung der Pulsatilität in der Vena femoralis (als Zeichen eines erhöhten Füllungszustandes des Venensystems) erwiesen sich in der Einschätzung des Hydratationsstatus als annähernd gleichwertig.

7. Es zeigte sich, dass bei überwässerten Hämodialysepatienten eine ausgeprägte Mikroinflammation zu verzeichnen war. Diese ist hierbei durch eine signifikant ($p < 0,05$) erhöhte CrP- und SAA-Serum-Konzentration charakterisiert.

8. Ein reduzierter Ernährungsstatus korrelierte bei unseren Untersuchungen nicht signifikant mit dem Auftreten einer Mikroinflammation. Bei unklar erhöhten CrP- als auch SAA-Serumspiegeln sollte deshalb immer differentialdiagnostisch an eine Hyperhydratation gedacht werden.

9. Die Bestimmungen des Volumen- und Ernährungsstatus von Dialysepatienten sind ein essentieller Bestandteil in deren Behandlungsstrategie. Eine rechtzeitig positive Beeinflussung von Wasserhaushalt und Ernährungsstatus soll zur Verbesserung der Lebensqualität sowie zur Verminderung der Morbidität und Mortalität der Dialysepatienten führen. Letztendlich können dadurch weitere Kosten, die das Gesundheitswesen zusätzlich neben der beträchtlich teuren Dialysebehandlung belasten, vermieden werden.

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Katharina Angermann, geb. Hauser

Geburtstag und -ort: 06.02.1970 in Zeitz

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: verheiratet; 2 Kinder

Anschrift: Mozartstraße 25, 06114 Halle/Saale

Schulbildung

1976 - 1986 10-klassige polytechnische Oberschule in Zeitz

1989 - 1991 Schule des Zweiten Bildungsweges in Halle (Abendgymnasium);
Abschluss: Abitur

Berufsausbildung

1986-1989 Fachschule an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg;
Abschluss: MTA-Labor

Studium

1991-1997 Studium der Biologie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Schwerpunktfächer: Biochemie, Genetik, Immunologie, Mikrobiologie
Abschluss: Diplom-Biologin

1997-2004 Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Abschluss: Ärztin

Famulaturen/Praktika/Praktisches Jahr

- 2000 Medizinische Fakultät der Universität Wien, Allgemeinmedizin
(ärztliche Praxis)
- 2000 Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara, Innere Medizin;
Schwerpunkt: Laboratoriumsmedizin
- 2000 Klinik für Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin des Zentrums
für Gynäkologie und Geburtshilfe (Klinikum Kröllwitz) an der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
- 2000 Georgius-Agricola-Klinikum Zeitz; Unfallchirurgie
- 2002 Medizinisch-Diagnostisches Labor Halle/Saale,
freiwilliges Laborpraktikum
- 2003 Chirurgie, Innere, Geburtshilfe

Berufsweg

seit 01.01.2005 Weiterbildungsassistentin zur Fachärztin für Laboratoriumsmedizin im
Zentrallabor des Klinikums Kröllwitz an der Martin-Luther-Universität Halle-
Wittenberg

Halle, den 10.07.2008

Katharina Angermann

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertationsarbeit in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg unter der wissenschaftlichen Anleitung von Herrn Prof. Dr. med. B. Osten selbst angefertigt und keine anderen als die darin angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Halle, den 10.07.2008

Katharina Angermann

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass nur dieser Antrag auf Eröffnung eines Promotionsverfahrens von mir eingereicht wurde und auch keine anderen Promotionsversuche zu einem früheren Zeitpunkt an dieser oder einer anderen Universität erfolgt sind.

Halle, den 10.07.2008

Katharina Angermann

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Bernd Osten danke ich für die freundliche Überlassung des Themas sowie für die zahlreichen Korrekturhinweise.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Oberarzt Dr. med. Roman Fiedler für die ständige freundliche Betreuung und Herrn Dr. med. Thomas Langer für seine hilfreiche Unterstützung.

Außerdem danke ich Frau Dr. med. Annegret Heider, Frau Dr. med. Ingeborg Schneider sowie allen Mitarbeitern des Zentrallabors des Universitätsklinikums Kröllwitz für die Serumbestimmungen, die ja ein entscheidender Bestandteil dieser Arbeit sind.

Auch möchte ich den Ärzten, den Schwestern und den Patienten des KfH des Universitätsklinikums Kröllwitz danken für ihre Unterstützung bei meinen Messungen.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern und meiner eigenen Familie für jegliche Unterstützung, für dauernde aufmunternde Worte und die ständige Ermutigung, diese Arbeit zum Ende zu führen.