

# **Diplomarbeit**

## ***Schätzung des Flüssigkeitsentzugs bei der Dialyse anhand segmentaler Bioimpedanzdaten***

eingereicht von

**Johannes Steinbichl**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Institut für HerzKreislauf- und Stoffwechselmedizin**

unter der Anleitung von

**Univ. Prof. Dr. med. univ. Falko Skrabal**

**Priv.-Doz. Dr. med. univ. Peter Krisper**

Graz, am 02.02.2016

## *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 02.02.2016*

*Johannes Steinbichl eh*

*Es gibt zwei Sachen im Leben,*

*die dich bewegen:*

*das Wasser und deine Träume*

# I Danksagungen

Zuallererst möchte ich mich bei meinem Diplomarbeitsbetreuer Herrn Univ. Prof. Dr. Falko Skrabal bedanken. Nicht nur dafür, dass ohne seine fachkundige und tatkräftige Unterstützung in einer Reihe von wegweisenden Gesprächen das Erstellen dieser Diplomarbeit nicht möglich gewesen wäre, sondern auch dafür, mein generelles Interesse und meine Neugierde an der Inneren Medizin geweckt zu haben. Für seinen steten Forscherdrang und sein enormes Fachwissen gebührt ihm mein höchster Respekt, aber für seine Begeisterung und Hingabe, dies tagtäglich mit anderen zu teilen, bleibt am Ende nur noch, herzlichst „Danke“ zu sagen.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. Peter Krisper, der mir einen interessanten Einblick in die Arbeit auf der Dialysestation im LKH Graz gewährte, der sich auch auf so unkomplizierte Art und Weise dazu bereit erklärte, die Zweitbetreuung meiner Diplomarbeit zu übernehmen und der schließlich mit seinen konstruktiven Anmerkungen bei dieser behilflich war. Mahalo!

Ein großes Dankeschön gilt auch Fr. Dr. Anna Katharina Hanserl für die Erhebung der hier verwendeten Daten und die richtungsweisenden Hilfestellungen, vor allem am Beginn dieser Diplomarbeit.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei allen PatientInnen bedanken, die mit ihrer freiwilligen Teilnahme an der Studie diese Arbeit überhaupt möglich gemacht haben. So möchte ich auch Herrn OA Dr. Herbert Loibner meinen Dank aussprechen, der als Ansprechperson im KH BHB Graz Marschallgasse fungierte.

Von ganzem Herzen möchte ich meiner Familie danken, insbesondere meinen Eltern, für die großartige Unterstützung und der steten Motivation über die letzten Jahre hinweg. Ihr habt das alles erst ermöglicht!

Zusätzlich gebührt meiner Mutter und meiner Schwester Susi ein großes Dankeschön für die Zeit, die sie in die Korrektur meiner Arbeit investiert haben.

Ein ganz besonderer Dank ist Alicia gewidmet, die mit ihren kreativen, bananarama-mäßigen Vorhaben und Ideen für einen erfrischenden Ausgleich von der wissenschaftlichen Beschäftigung sorgte und mit ihren hilfreichen Anregungen zur Finalisierung dieser Arbeit beitrug.

Schließlich möchte ich auch allen FreundInnen und StudienkollegInnen meinen Dank aussprechen, die mich während meines Studiums begleitet und während der Anfertigung dieser Diplomarbeit unterstützt und motiviert haben.

## II Zusammenfassung

### **Einleitung**

Die präzise Bestimmung des Trockengewichts, bzw. des nötigen Ultrafiltrationsvolumens (UFV) bei Hämodialyse(HD)-PatientInnen gilt in der Gegenwart noch immer als Herausforderung. Folglich ist ein relevanter Teil dieser PatientInnen chronisch überwässert, wobei dies langfristig zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität führt. Unter den in den letzten Jahren erprobten technischen Hilfsmitteln zeigte vor allem die Bioimpedanzmethode vielversprechende Resultate zur Einschätzung des Flüssigkeitshaushalts.

Die vorliegende Arbeit untersucht bei DialysepatientInnen 1.) die Reproduzierbarkeit der Bioimpedanzdaten, 2.) die Übertragbarkeit bereits publizierter Vorhersagegleichungen zur Schätzung des UFV, 3.) wird überprüft, ob mithilfe segmentaler Impedanzdaten eine genauere Vorhersage des UFV als mit der Ganzkörpermethode möglich ist und 4.) wird die Auswirkung der Ultrafiltration auf die einzelnen Körpersegmente, bzw. auf die Flüssigkeitskompartimente erhoben.

### **Material und Methodik**

Bei 20 klinisch stabilen HämodialysepatientInnen im Alter von 31 bis 86 Jahren (8 Frauen und 12 Männer) wurden im Abstand von einer Woche zweimal jeweils vor und nach der Dialysesitzung die segmentalen und die Ganzkörperimpedanzwerte (5 kHz bis 403 kHz) mit dem ImpediMed SFB7 gemessen. Mithilfe der Werte der Erstmessung wurden Regressionsgleichungen zur Vorhersage des 2. UFV erstellt.

### **Ergebnisse**

Die Reproduzierbarkeit der segmentalen und Ganzkörper-Impedanzdaten ergab Korrelationskoeffizienten nach Pearson zwischen  $r = 0,894$  und  $r = 0,956$  und zeigte im gepaarten t-Test keinen signifikanten Unterschied (jeweils  $p > 0,05$ ).

Die Schätzung des UFV mit bereits publizierten Vorhersagegleichungen brachte bei einem tatsächlichen UFV von  $1,56 \pm 2,76$  l (95%-Konfidenzintervall (KI)) eine mittlere Überschätzung zwischen 1,15 l und 4,02 l und 95%-KI zwischen  $\pm 3,28$  l und  $\pm 5,75$  l.

Bei Erstellung der einfachen Regressionsgleichungen zeigte sich ein tendenziell besseres Ergebnis für die gemittelten ( $r = 0,829, \pm 1,50$  l) und gewichteten ( $r = 0,807, \pm 1,59$  l) segmentalen Impedanzquotienten gegenüber der Ganzkörperdaten ( $r = 0,803, \pm 1,61$ l), wobei sich in der Vorhersage des 2. UFV kein signifikanter Unterschied zwischen diesen 3 Methoden nachweisen ließ ( $r = 0,658, \pm 2,18$  l;  $r = 0,642, \pm 2,18$  l vs.  $r = 0,689, \pm 2,13$  l; p-Wert im gepaarten t-Test jeweils  $> 0,05$ ).

Die Ultrafiltration wirkte sich am meisten im Extrazellulärraum aus, bezüglich der Segmente zeigte sich hier die größte relative Resistanzwertveränderung in den Beinen (14,67% links, 16,75% rechts) gefolgt von Abdomen (13,67%), Thorax (11,98%) und Arm (11,35%). Der Intrazellulärraum wurde in den Extremitäten kaum beeinflusst (-2,20% Bein links, 2,05% Bein rechts, 2,37% Arm), lediglich im Thorax (9,07%) und Abdomen (5,88%) ergaben sich relevante Änderungen. Die beiden Flüssigkeitskompartimente unterschieden sich in allen Segmenten im gepaarten t-Test signifikant voneinander (p-Wert max.  $< 0,05$ ).

### **Schlussfolgerung**

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Bioimpedanzdaten intraindividuell sehr gut reproduzierbar sind, demgegenüber lässt sich festhalten, dass der Einsatz von bereits publizierten Vorhersagegleichungen zur Detektion von Flüssigkeitsverschiebungen bei HD-PatientInnen ungeeignet ist. Eine genauere Schätzung des UFV mithilfe relativer Änderungen segmentaler Impedanzdaten gegenüber Ganzkörperdaten konnte nicht nachgewiesen werden, diesbezüglich wären weitere Untersuchungen mit größerem Stichprobenumfang notwendig. Dennoch waren die eigenen erstellten Regressionsgleichungen zur Schätzung des UFV genauer als die bisher publizierten. Der hauptsächliche Flüssigkeitsentzug während der Hämodialyse findet über den Extrazellulärraum statt und der Intrazellulärraum ist nur im Thorax- und Abdomenbereich relevant betroffen. So liefert diese Arbeit wertvolle Informationen über den Einsatz der Bioimpedanztechnik bei DialysepatientInnen und soll als Grundlage für weitere Untersuchungen dienen.

### III Abstract

The precise determination of the dry weight and consequently the required ultrafiltration volume (UFV) in hemodialysis (HD) patients still remains a challenge, due to inaccurate clinical parameters for the estimation of the volume status with low sensitivity and specificity. Therefore a large proportion of patients with end stage renal disease suffers from chronic overhydration, which leads to an increased morbidity and eventually mortality. Within several technical methods to assess the volume status, the bioimpedance technique showed the most promising results in recent studies.

Our present work investigated 1.) the reproducibility of bioimpedance data, 2.) the portability of already existing BIA- and BIS-prediction equations for the estimation of the UFV; 3.) we examined whether the prediction of the UFV is more precise with the aid of segmental measurements than with whole-body approach and 4.) we explored the effect of the ultrafiltration on the various body segments and the fluid spaces respectively.

A segmental and a whole-body bioimpedance measurement was performed on 20 chronic HD patients (12 men, 8 women; aged 31 – 86) with multiple frequencies (5 kHz to 403 kHz) before and after the HD session with the ImpediMed SFB7 and was repeated after one week. Regression equations for the prediction of the second UFV were created with the data of the first measurement.

The reproducibility of the segmental and whole-body bioimpedance data showed high correlation coefficients (Pearson) ranging from  $r = 0,894$  to  $r = 0,956$  with no statistically significant difference in the Student's paired t-test ( $p > 0,05$ ). The prediction of UFV with already existing equations revealed a significant overestimation between  $+1,15$  l and  $+4,02$  l with 95% limits of agreement ( $1,96 \cdot SD$ ) between  $\pm 3,28$  l and  $\pm 5,75$  l of the actual UFV ( $1,56 \pm 2,76$  l).

Within the generated simple regression equations, we obtained tendentially better limits of agreement for the averaged ( $r = 0,829$ ,  $\pm 1,50$  l) and weighted ( $r = 0,807$ ,  $\pm 1,59$  l) segmental impedance quotients compared to the whole-body quotient ( $r = 0,803$ ,  $\pm 1,61$  l); this trend, however, couldn't be verified in the prediction of the

second UFV ( $r = 0,658, \pm 2,18$  l;  $r = 0,642, \pm 2,18$  l vs.  $r = 0,689, \pm 2,13$  l respectively;  $p > 0,05$  in Student's paired t-test).

Eventually our data suggests that the extracellular space is mostly affected by the ultrafiltration, showing the largest relative resistance changes at 5 kHz within all body segments (legs 14,67% left, 16,75% right; abdomen 13,67%; thorax 11,98% and arm 11,35%). The relative changes in the intracellular space were significantly lower in every segment (max.  $p < 0,05$ ), most notably the limbs are negligibly influenced during the HD (legs -2,20% left 2,05% right; arm 2,37%), only the abdomen (5,88%) and especially the thorax (9,07%) revealed relevant alterations.

We conclude that bioimpedance measurements are highly reproducible on an intraindividual basis and that the general use of unspecific prediction equations is inappropriate for the detection of fluid shifts in subjects with altered hydration. A more accurate estimation of the UFV with segmental bioimpedance data in comparison with whole-body data couldn't be verified, in this respect further studies with a bigger statistical power are needed to evaluate the benefit of the segmental approach over whole-body measurement. Our newly generated regression equations, however, provide a more precise estimation of the UFV in comparison to the already existing prediction equations. Eventually we demonstrated that the source of net fluid loss by ultrafiltration is mostly the extracellular space and the intracellular space is only contributing notably from the thorax and the abdomen. This study provides valuable information regarding the use of bioimpedance in HD patients and should lead to further investigations on this basis.

# IV Inhaltsverzeichnis

<b>I DANKSAGUNGEN</b> .....	<b>I</b>
<b>II ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>III</b>
<b>III ABSTRACT</b> .....	<b>V</b>
<b>IV INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>VII</b>
<b>V GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN</b> .....	<b>IX</b>
<b>VI ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>XII</b>
<b>VII TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>XV</b>
<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
1.1 DIE KÖRPERKOMPARTIMENTE UND FLÜSSIGKEITSRÄUME .....	3
1.2 DAS KONZEPT DES „TROCKENGEWICHTS“ .....	6
1.3 ÜBERSICHT ÜBER METHODEN DER TROCKENGEWICHTSBESTIMMUNG .....	10
1.3.1 <i>Die klinische Untersuchung und Beurteilung</i> .....	10
1.3.2 <i>Indikator-Verdünnungsmethode</i> .....	14
1.3.3 <i>Durchmesser der Vena cava inferior (IVCD)</i> .....	15
1.3.4 <i>Biochemische Marker ANP, BNP, NT-proBNP und cGMP</i> .....	17
1.3.5 <i>Relatives Blutvolumen Monitoring (RBVM)</i> .....	20
1.3.6 <i>Bioimpedanzmessung</i> .....	26
1.3.6.1 Historischer Hintergrund .....	26
1.3.6.2 Physikalische Prinzipien der Bioelektrischen Impedanz .....	27
1.3.6.3 Methoden der Bioimpedanztechnik .....	35
1.3.6.3.1 Single-Frequenz Bioimpedanzanalyse (SF-BIA) .....	35
1.3.6.3.2 Multi-Frequenz Bioimpedanzanalyse (MF-BIA) .....	37
1.3.6.3.3 Bioimpedanzspektroskopie (BIS) .....	38
1.3.6.3.4 Segmentale Bioimpedanzmessung .....	41
1.4 FOLGEN INADÄQUATEN FLÜSSIGKEITSENTZUGS .....	43
1.5 FRAGESTELLUNG DER ARBEIT UND HYPOTHESEN .....	44
<b>2 MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>46</b>
2.1 MATERIAL UND GERÄTE .....	46
2.1.1 <i>Bioimpedanzspektroskopie Messgerät</i> .....	46
2.2 PROBANDENGUT .....	47
2.3 STUDIENPROTOKOLL UND PARAMETER .....	47
2.3.1 <i>Methodik der Bioimpedanzmessung</i> .....	48
<b>3 ERGEBNISSE – RESULTATE</b> .....	<b>52</b>
3.1 PROBANDENCHARAKTERISTIKA .....	52

3.2	REPRODUZIERBARKEIT.....	54
3.3	VALIDITÄT BEREITS PUBLIZIERTER VORHERSAGEGLEICHUNGEN.....	61
3.4	VORHERSAGE DES UFV MITTELS GANZKÖRPER- UND SEGMENTALER IMPEDANZWERTEN.....	69
3.4.1	<i>Multiple Regression</i> .....	69
3.4.2	<i>Vorhersage des 2. UFV mit den ermittelten Vorhersagegleichungen</i> .....	74
3.4.3	<i>Einfache Regression der segmentalen Teilimpedanzen</i> .....	79
3.4.4	<i>Vorhersage des 2. UFV mit den ermittelten einfachen Regressionsgleichungen</i> .....	82
3.5	AUSWIRKUNG DER ULTRAFILTRATION AUF DIE JEWEILIGEN SEGMENTE .....	86
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>89</b>
	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>100</b>

## V Glossar und Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ADMA	asymmetric dimethyl-L-arginine
ANP	atrial natriuretic peptide
Art.	Arteriell
BCM	body cell mass; Körperzellmasse
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body Mass Index; BMI= Körpergewicht/Körpergröße <sup>2</sup> [m]
BNP	brain natriuretic peptide, biologisch aktive Form
BV	Blutvolumen
BW	body weight; Körpergewicht
Bzw.	beziehungsweise
cGMP	cyclic guanosine monophosphate; sekundärer Botenstoff; vermittelt biologische Effekte von ANP und BNP
DXA	Dual Energy X-Ray Absorptiometry; Doppelröntgenabsorptiometrie
DW	dry weight; Trockengewicht
ECM	extracellular mass; Extrazellulärmasse
ECW	extracellular water; Extrazellulärflüssigkeit
etc.	et cetera
FFM	fat free mass; fettfreie Masse
FM	fat mass; Fettmasse/Fettgewebe; enthält Wasser und Proteine
FO	fluid overload; Flüssigkeitsüberladung
Gl.	Gleichung
h/H	Stunde
Hb	Hämoglobin
HD	Hämodialyse
Hkt	Hämatokrit
Ht	height; Körpergröße
HWZ	Halbwertszeit
I	elektr. Stromstärke
ICR	Intercostalraum; Zwischenrippenraum
ICW	intracellular water; Intrazellulärflüssigkeit
IDWG	interdialytic weight gain; Gewichtszunahme zwischen zwei

	Dialysetherapien
IVCD	inferior vena cava diameter; Durchmesser der unteren Hohlvene
Kap.	Kapitel
kg/Kg	Kilogramm
kHz	Kilohertz; tausend Hertz
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
L	Länge
LBM	lean body Mass; Magermasse
Lt.	laut
M	Menge
Max	Maximum
Mean	Mittelwert
MF-BIA	Multi-Frequenz Bioimpedanzanalyse
mm/Mm	Millimeter
Min	Minimum
min	Minute
ml/MI	Milliliter
N	Stichprobengröße
NO	nitrogen oxide; Stickstoffmonoxyd
NPR-A	natriuretic peptide receptor A; Rezeptor für ANP und BNP
ns	nicht signifikant
NT-proBNP	N-terminales proBNP, biologisch inaktive Form
Pat	Patient/In
proBNP	Vorläuferhormon des BNP, spaltet sich in BNP und NT-proBNP auf
R	Resistanz, Wirkwiderstand
r	Korrelationskoeffizient nach Pearson; Maß für die Stärke eines Zusammenhangs
RBV	relatives Blutvolumen
RBVM	relatives Blutvolumen Monitoring
S.	Seite
SBP	systolic blood pressure; systolischer Blutdruck
S-BIA	segmentale Bioimpedanzanalyse
S-BIS	segmentale Bioimpedanzspektroskopie

SD	standard deviation; Standardabweichung
SF-BIA	Single-Frequenz Bioimpedanzanalyse
sog.	Sogenannt
Tab.	Tabelle
TBW	total body water; Ganzkörperwasser
TBF	total body fat; Ganzkörperfett Summe aller Neutralfette (Triglyzeride) / komplexer Lipide
U	elektr. Spannung
UF	Ultrafiltration
UFV	Ultrafiltrationsvolumen
VCI	Vena cava inferior; untere Hohlvene
Vgl.	vergleiche
Vs.	versus; gegen(übergestellt)
W	weight; Körpergewicht
WB	whole body; Ganzkörper
Xc	Reaktanz, kapazitiver Blindwiderstand im Wechselstromkreis
$\underline{Z}$	komplexe Impedanz
Z	Scheinwiderstand, Betrag der komplexen Impedanz
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVD	zentralvenöser Druck
z.B.	zum Beispiel

## VI Abbildungsverzeichnis

ABB. 1: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER KOMPARTIMENTMODELLE .....	4
ABB. 2: SCHEMATISCHES DIAGRAMM VON FFM, TBW, ICW, ECW UND BCM.....	6
ABB. 3: VOLUMSÜBERLADUNG VS. GEWICHTSZUNAHME ZWISCHEN DEN DIALYSESITZUNGEN .....	9
ABB. 4: SCHEMA DER FLÜSSIGKEITSVERHÄLTNISSE ZWISCHEN INTERSTITIUM (I) UND PLASMARAUUM (P) VOR (PRE), WÄHREND (INTER) UND NACH (POST) DER DIALYSE .....	9
ABB. 5: „LAG PHENOMENON“.....	12
ABB. 6: BV-VERÄNDERUNG IM ZEITLICHEN VERLAUF DER HD-THERAPIE .....	23
ABB. 7 SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES ZYLINDERMODELLS .....	28
ABB. 8: DARSTELLUNG DER KOMPLEXEN IMPEDANZ $\underline{Z}$ ALS VEKTORIELLE SUMME AUS RESISTANZ R UND REAKTANZ $X_C$ .....	30
ABB. 9: INTAKTE ZELLE MIT HOHER MEMBRANINTEGRITÄT – HOHER PHASENWINKEL .....	31
ABB. 10: GESCHÄDIGTE, „WELKE“ ZELLE MIT NIEDRIGEREM PHASENWINKEL.....	32
ABB. 11: DAS STROMKREISMODELL NACH FRICKE.....	33
ABB. 12: DIE LEITUNGSWEGE VON WECHSELSTROM BEI VERSCHIEDENEN FREQUENZEN IN BIOLOGISCHEN GEWEBEN.....	34
ABB. 13: COLE-COLE-PLOT .....	34
ABB. 14: STANDARDELEKTRODENPOSITIONEN DER „VIER-ELEKTRODEN-METHODE“ .....	41
ABB. 15: BIS-MESSGERÄT IMPEDIMED IMP SFB 7.....	46
ABB. 16: SCHEMATISCHE MESSDARSTELLUNG THORAX BEIDSEITS .....	49
ABB. 17: SCHEMATISCHE MESSDARSTELLUNG THORAX LINKS.....	49
ABB. 18: SCHEMATISCHE MESSDARSTELLUNG THORAX RECHTS .....	49
ABB. 19: SCHEMATISCHE MESSDARSTELLUNG ABDOMEN BEIDSEITS .....	50
ABB. 20: SCHEMATISCHE MESSDARSTELLUNG ABDOMEN LINKS .....	50
ABB. 21: SCHEMATISCHE MESSDARSTELLUNG BEIN RECHTS .....	50
ABB. 22: SCHEMATISCHE MESSDARSTELLUNG BEIN LINKS .....	51
ABB. 23: SCHEMATISCHE MESSDARSTELLUNG GANZKÖRPER (WB) LINKS .....	51
ABB. 24: SCHEMATISCHE MESSDARSTELLUNG ARM .....	51
ABB. 25: IMPEDANZ Z BEI 5 KHZ, THORAX BDS., MESSUNG 1 VS. MESSUNG 2.....	56
ABB. 26: IMPEDANZ Z BEI 403 KHZ, THORAX BDS., MESS. 1 VS. MESS. 2 .....	56
ABB. 27: IMPEDANZ Z BEI 5 KHZ, ABDOMEN BDS., MESS. 1 VS. MESS. 2.....	57
ABB. 28: IMPEDANZ Z BEI 403 KHZ, ABDOMEN BDS., MESS. 1 VS. MESS. 2.....	57
ABB. 29: IMPEDANZ Z BEI 5 KHZ, BEIN RECHTS, MESS. 1 VS. MESS. 2.....	58
ABB. 30: IMPEDANZ Z BEI 403 KHZ, BEIN RECHTS, MESS. 1 VS. MESS. 2.....	58
ABB. 31: IMPEDANZ Z BEI 5 KHZ, ARM, MESS. 1 VS. MESS. 2.....	59
ABB. 32: IMPEDANZ Z BEI 403 KHZ, ARM, MESS. 1 VS. MESS. 2.....	59
ABB. 33: IMPEDANZ Z BEI 5 KHZ, GANZKÖRPER, MESS. 1 VS. MESS. 2.....	60
ABB. 34: IMPEDANZ Z BEI 403 KHZ, GANZKÖRPER, MESS. 1 VS. MESS. 2.....	60
ABB. 35: EFFEKTIVES UFV VS. GESCHÄTZTES UFV MIT FORMEL KUSHNER .....	63
ABB. 36: BLAND-ALTMAN-DIAGRAMM FORMEL KUSHNER.....	63

ABB. 37: EFFEKTIVES UFV VS. GESCHÄTZTES UFV MIT FORMEL DEURENBERG .....	64
ABB. 38: BLAND-ALTMAN-DIAGRAMM FORMEL DEURENBERG .....	65
ABB. 39: EFFEKTIVES UFV VS. GESCHÄTZTES UFV MIT FORMEL HANNAN .....	66
ABB. 40: BLAND-ALTMAN-DIAGRAMM FORMEL HANNAN.....	66
ABB. 41: EFFEKTIVES UFV VS. GESCHÄTZTES UFV MIT FORMEL MOISSL.....	67
ABB. 42: BLAND-ALTMAN-DIAGRAMM FORMEL MOISSL.....	68
ABB. 43: EFFEKTIVES UFV VS. VORHERSAGE DES UFV MITTELS GANZKÖRPERMETHODE.....	70
ABB. 44: BLAND-ALTMAN-DIAGRAMM VORHERSAGE UFV MITTELS GANZKÖRPERMETHODE. ....	70
ABB. 45: EFFEKTIVES UFV VS. VORHERSAGE DES UFV MIT SEGMENTALEN TEILIMPEDANZEN THORAX BDS. UND ABDOMEN BDS. ....	71
ABB. 46: BLAND-ALTMAN-DIAGRAMM VORHERSAGE UFV MITTELS SEGMENTALEN TEILIMPEDANZEN THORAX BDS. UND ABDOMEN BDS. ....	72
ABB. 47: EFFEKTIVES UFV VS. VORHERSAGE DES UFV MIT ALLEN SIGNIFIKANTEN SEGMENTALEN TEILIMPEDANZEN. ....	73
ABB. 48: BLAND-ALTMAN-DIAGRAMM VORHERSAGE UFV MIT ALLEN SIGNIFIKANTEN SEGMENTALEN TEILIMPEDANZEN. ....	73
ABB. 49: EFFEKTIVES UFV <sup>2</sup> VS. SCHÄTZUNG DES UFV <sup>2</sup> MITHILFE DER VORHERSAGEGLEICHUNG AUS MESSUNG 1; GANZKÖRPERMETHODE ( $Z_{403}$ ) .....	74
ABB. 50: BLAND-ALTMAN-DIAGRAMM SCHÄTZUNG DES UFV <sup>2</sup> MITHILFE DER VORHERSAGEGLEICHUNG AUS MESSUNG 1; GANZKÖRPERMETHODE ( $Z_{403}$ ) .....	75
ABB. 51: EFFEKTIVES UFV <sup>2</sup> VS. SCHÄTZUNG DES UFV <sup>2</sup> MITHILFE DER VORHERSAGEGLEICHUNG AUS MESSUNG 1; $Z_5$ UND $Z_{403}$ THORAX BDS. UND ABDOMEN BDS. ....	76
ABB. 52: BLAND-ALTMAN-DIAGRAMM SCHÄTZUNG DES UFV <sup>2</sup> MITHILFE DER VORHERSAGEGLEICHUNG AUS MESSUNG 1; $Z_5$ UND $Z_{403}$ THORAX BDS. UND ABDOMEN BDS. ....	76
ABB. 53: EFFEKTIVES UFV <sup>2</sup> VS. SCHÄTZUNG DES UFV <sup>2</sup> MITHILFE DER VORHERSAGEGLEICHUNG AUS MESSUNG 1; $Z_5$ UND $Z_{403}$ ALLE SIGNIFIKANTEN TEILIMPEDANZEN .....	77
ABB. 54: BLAND-ALTMAN-DIAGRAMM SCHÄTZUNG DES UFV <sup>2</sup> MITHILFE DER VORHERSAGEGLEICHUNG AUS MESSUNG 1; $Z_5$ UND $Z_{403}$ ALLE SIGNIFIKANTEN TEILIMPEDANZEN .....	78
ABB. 55: EFFEKTIVES UFV VS. VORHERSAGE DES UFV MIT DEM MITTELWERT DER SEGMENTALEN TEILIMPEDANZQUOTIENTEN .....	79
ABB. 56: BLAND-ALTMAN-DIAGRAMM VORHERSAGE UFV MIT DEM MITTELWERT DER SEGMENTALEN TEILIMPEDANZQUOTIENTEN .....	80
ABB. 57: EFFEKTIVES UFV VS. VORHERSAGE DES UFV MIT DEM GEWICHTETEN MITTELWERT DER SEGMENTALEN TEILIMPEDANZQUOTIENTEN (35% THORAX, 35% ABDOMEN, 20% BEIN, 10% ARM) 81	
ABB. 58: BLAND-ALTMAN-DIAGRAMM VORHERSAGE UFV MIT DEM GEWICHTETEN MITTELWERT DER SEGMENTALEN TEILIMPEDANZQUOTIENTEN (35% THORAX, 35% ABDOMEN, 20% BEIN, 10% ARM) 81	
ABB. 59: EFFEKTIVES UFV <sup>2</sup> VS. SCHÄTZUNG DES UFV <sup>2</sup> MITHILFE DER VORHERSAGEGLEICHUNG AUS MESSUNG 1; MITTELWERT DER SEGMENTALEN IMPEDANZQUOTIENTEN .....	82
ABB. 60: BLAND-ALTMAN-DIAGRAMM SCHÄTZUNG DES UFV <sup>2</sup> MITHILFE DER VORHERSAGEGLEICHUNG AUS MESSUNG 1; MITTELWERT DER SEGMENTALEN IMPEDANZQUOTIENTEN .....	83

ABB. 61: EFFEKTIVES UFV2 VS. SCHÄTZUNG DES UFV2 MITHILFE DER VORHERSAGEGLEICHUNG AUS MESSUNG 1; GEWICHTETER MITTELWERT DER SEGMENTALEN IMPEDANZQUOTIENTEN .....	84
ABB. 62: BLAND-ALTMAN-DIAGRAMM SCHÄTZUNG DES UFV2 MITHILFE DER VORHERSAGEGLEICHUNG AUS MESSUNG 1; GEWICHTETER MITTELWERT DER SEGMENTALEN IMPEDANZQUOTIENTEN .....	84
ABB. 63: RELATIVE VERÄNDERUNGEN DER RESISTANZWERTE IN DEN JEWEILIGEN SEGMENTEN AUFGRUND DER ULTRAFILTRATION .....	88
ABB. 64: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN RESISTANZWERTVERÄNDERUNG UND VERÄNDERUNG DES ECW IM ARM, BEIN (LEG) UND RUMPFBEREICH (TRUNK) .....	94
ABB. 65 GEGENÜBERSTELLUNG UFV-VORHERSAGE, LINKS MOISSEL ET AL., RECHTS GANZKÖRPERQUOTIENTEN .....	95
ABB. 66: GEGENÜBERSTELLUNG UFV-VORHERSAGE, LINKS MOISSEL ET AL., RECHTS GEMITTELTE SEGMENTALE IMPEDANZQUOTIENTEN .....	95
ABB. 67: GEGENÜBERSTELLUNG UFV-VORHERSAGE, LINKS MOISSEL ET AL., RECHTS GEWICHTETE SEGMENTALE IMPEDANZQUOTIENT .....	96

## VII Tabellenverzeichnis

TAB. 1: KLINISCHE KRITERIEN ZUR BEURTEILUNG DES VOLUMENSTATUS .....	11
TAB. 2: ANTHROPOMETRISCHE DATEN U. DIE ULTRAFILTRATIONSVOLUMINA DER STUDIENPATIENTINNEN.	53
TAB. 3: GEGENÜBERSTELLUNG DER IMPEDANZWERTE BEI ERST- UND ZWEITMESSUNG .....	55
TAB. 4: BIA-VORHERSAGEGLEICHUNGEN.....	61
TAB. 5: MODIFIZIERTE BIS-FORMELN NACH MOISL ET AL.....	62
TAB. 6: ZUSAMMENFASSUNG DER JEWEILIGEN ERGEBNISSE AUS MESSUNG 1 .....	85
TAB. 7: ZUSAMMENFASSUNG DER VORHERSAGEERGEBNISSE DES UFV2.....	85
TAB. 8: RELATIVE VERÄNDERUNGEN DER RESISTANZWERTE .....	87

# 1 Einleitung

Die elementare Bedeutung von Wasser für das Leben auf dieser Erde ist hinlänglich bekannt: alles Leben entstand im und aus dem Wasser vor Milliarden von Jahren und durch das Wasser wird es erhalten.

So nimmt es auch beim Menschen eine Schlüsselposition für den Erhalt von lebensnotwendigen Funktionen ein und ist so z.B. Hauptbaustein unserer Zellen, Transport- und Lösungsmittel für Nährstoffe und maßgeblich beteiligt an Verdauung, Stoffumwandlung, Wärmehaushalt, Atmung, Ausscheidung, etc...

Damit unser Körper diese Leistung auch tagtäglich vollbringen kann, haben sich im Zuge der Evolution strenge Regulierungsprozesse entwickelt, welche den Salz- und Wasserhaushalt in relativ engen Grenzen kontrollieren und dirigieren. Dementsprechend kann eine gestörte Homöostase, verursacht durch eine Imbalance zwischen Wasseraufnahme und -abgabe, ernsthafte Folgen mit sich bringen.

Dies lässt sich besonders eindrücklich am Beispiel von PatientInnen mit eingeschränkter Nierenfunktion verdeutlichen, die aufgrund verschiedenster Ursachen das Wasser und gleichzeitig diverse Stoffwechselendprodukte nur mehr wenig bis gar nicht mehr ausscheiden können. Gerade letzteres Patientengut im Terminalstadium der Niereninsuffizienz ist darauf angewiesen, dass die physiologische Ausscheidungsfunktion des Organs adäquat ersetzt und konsekutiv die Eliminierung der harnpflichtigen Substanzen gewährleistet wird und dabei behilft man sich, neben der Nierentransplantation, mit dem Nierenersatzverfahren der Dialyse.

Laut dem Jahresbericht 2013 der „Arbeitsgemeinschaft Österreichisches Dialyse- und Transplantationsregister“ unterzogen sich in ebendiesem Jahr in Österreich 4394 PatientInnen einer Dialysebehandlung, wobei beim Großteil (N = 4000; 91,03%) die Hämodialyse (HD) als Mittel der Wahl angewendet wurde. (ARGE ÖDTR, 2015)

Bei dieser Therapieform wird das Blut der PatientInnen in der Regel dreimal pro Woche jeweils über die Dauer von mindestens vier Stunden von den anfallenden Stoffwechselendprodukten und Elektrolyten mittels Diffusion über eine semipermeable Membran gereinigt und, abhängig von der jeweiligen Restdiurese der Betroffenen, ein gewisses Flüssigkeitsvolumen mittels Ultrafiltration (UF)

entzogen, die sie im Zeitraum zwischen den Dialysetherapien einlagern. Eines der Hauptziele einer jeden Dialysesitzung ist die vollständige Entfernung dieses überschüssigen Flüssigkeitsvolumens und das Erreichen eines ausgeglichenen, euvolämischen Hydrationszustands, dem sog. Trockengewicht (dry weight; DW). (Charra, 2007) (Chazot et al., 2012) (Wizemann et al., 2009)

Grundvoraussetzung für das Erlangen dieses Zustands ist aber eine genaue Abschätzung darüber, wieviel „Zuviel“ im jeweiligen Patienten, bzw. in der jeweiligen Patientin steckt, doch gilt die präzise Bestimmung dieser Flüssigkeitsüberladung (fluid overload; FO) in der Gegenwart noch immer als Herausforderung. (Passauer et al., 2010)

Konsequenz der Natrium- und Wasserretention und der ungenauen Quantifizierung des Volumenstatus ist häufig eine chronische Überwässerung, die direkt assoziiert ist mit art. Hypertonie, erhöhter Arteriensteifigkeit, linksventrikulärer Hypertrophie, Herzinsuffizienz und schlussendlich mit erhöhter Morbidität und Mortalität. (Wizemann et al., 2009) (Onofriescu et al., 2015)

Im Gegensatz dazu kann die Unschärfe der Volumensbestimmung aber auch zu einem übermäßigen Flüssigkeitsentzug führen, wobei die Hypovolämie zur Folge hat, dass diese PatientInnen dann an intra- und postdialytischer Hypotonie leiden und sich generelles Unwohlsein, Unruhe, Übelkeit, Brechreiz, Muskelkrämpfe, Verwirrtheit bis hin zur Ohnmacht einstellen. (Ghaffar et al., 2015)

Van de Kerkhof und KollegInnen formulierten in ihrer Arbeit (van de Kerkhof et al., 2004), dass die Diagnose einer Überwässerung bei den PatientInnen nicht schwierig ist, die sich mit eindeutigen klinischen Zeichen einer FO präsentieren, z.B. mit Ödemen oder gestauten Jugularvenen, doch finden sich solche Symptome erst bei hochgradiger Volumensüberladung (Zhu et al., 2006) und bleiben somit sehr häufig subklinisch und unentdeckt. (Onofriescu et al., 2015)

Deshalb wurden in der Vergangenheit einige Methoden zur Objektivierung des Volumenstatus im menschlichen Körper erprobt, mitunter durchaus vielversprechend zeigten sie aber noch erhebliche Mängel im Hinblick auf die Genauigkeit, Sensitivität und Spezifität. (Jaeger et al., 1999) (Ishibe et al., 2004)

Bevor aber auf die unterschiedlichen Messmethoden eingegangen werden kann, ist es unabdingbar, einen kurzen Blick auf die verschiedenen Kompartimente und Flüssigkeitsräume des menschlichen Körpers zu werfen und das Prinzip des Trockengewichts näher zu erläutern.

## 1.1 Die Körperkompartimente und Flüssigkeitsräume

Dörhöfer et al. stellen in ihrem BIA-Kompendium (*Dörhöfer et al., 2007*) recht anschaulich die Zusammensetzung des menschlichen Körpers dar, wobei deren Einteilung in unterschiedliche Gruppen, bzw. Kompartimentmodelle erfolgt. Grundsätzlich unterscheiden kann man zwischen einem:

- 1-Kompartimentmodell
- 2-Kompartimentenmodell
- 3-Kompartimentenmodell
- 3-Kompartimentenmodell mit ECW und ICW

Das 1-Kompartimentmodell als grösster Parameter entspricht nichts anderem als der Gewichtsbestimmung mittels einer Körperwaage. Man erhält zwar einen präzisen Messwert, kann aber bei Änderungen des Gewichts keine Rückschlüsse über die Ursache (Wasser-/Fettveränderung?) ziehen.

Beim 2-Kompartimentenmodell wird der Körper unterteilt in eine Fettmasse (fat mass; FM) / Ganzkörperfett (total body fat; TBF) und in eine Magermasse (lean body mass; LBM) / fettfreie Masse (fat free mass; FFM), wobei diese Einteilung historisch betrachtet auf der hydrostatischen Unterwasserwägung (Densitometrie) beruht. Dabei macht man sich den Dichteunterschied zwischen reinem Fett (TBF,  $0,9 \text{ g/cm}^3$ ) und fettfreier Masse ( $1,1 \text{ g/cm}^3$ ) zunutze.

Es ist darauf hinzuweisen, dass die jeweiligen Begriffe in der Praxis häufig synonym verwendet werden und in unterschiedlichen Publikationen auch „verschwimmen“, doch diese Begrifflichkeiten sich von der Zusammensetzung her unterscheiden:

Nach Elmadfa et al. erhält man die FFM bei der chemischen Analyse als Rückstand nach Ether-Extraktion von Fett (wasserfreie Triglyzeride, Fettextrakt aus homogenisiertem Gewebe). (*Elmadfa et al., 2015*)

Die LBM unterscheidet sich aber dahingehend, dass sie noch einen geringen Anteil Fett enthält, nämlich die Strukturlipide (Männer etwa 2-3%, Frauen etwa 5-8% der LBM).

Umgekehrt besteht das menschliche Fettgewebe, die FM, zu 15-18% aus Wasser und 2% aus Proteinen, wohingegen der Begriff TBF nur die Summe der überwiegenden Neutralfette (Triglyzeride) mit einem geringen Anteil komplexer Lipide bezeichnet. (Elmadfa et al., 2015) (Dörhöfer et al., 2007)

Beim 3-Kompartimentenmodell wird die LBM weiters unterteilt in eine Körperzellmasse (body cell mass; BCM) und eine Extrazellulärmasse (extracellular mass; ECM). Die BCM fasst als Summe alle sauerstoffverbrauchenden, glukoseoxidierenden, stoffwechselaktiven Zellen zusammen, sprich Muskulatur, Innere Organe, Zellen des Immunsystems und ZNS und fungiert praktisch als Proteinspeicher des Körpers. Zur extrazellulären Masse ECM gehören der Intravasalraum/Plasmaraum, der interstitielle und transzelluläre Raum sowie Skelett und Bindegewebe. Massive Verschiebungen zwischen BCM und ECM können ohne Änderungen von Körpergewicht und LBM einhergehen.

Folglich kann dieses Modell noch erweitert werden, indem man das intrazelluläre Wasser (intracellular water; ICW) als Bestandteil der BCM und das extrazelluläre Wasser (extracellular water; ECW) als flüssigen Anteil der ECM abgrenzt.

(Dörhöfer et al., 2007)

Einen Überblick über die unterschiedlichen Einteilungsmöglichkeiten soll Abbildung (Abb.) 1 geben.

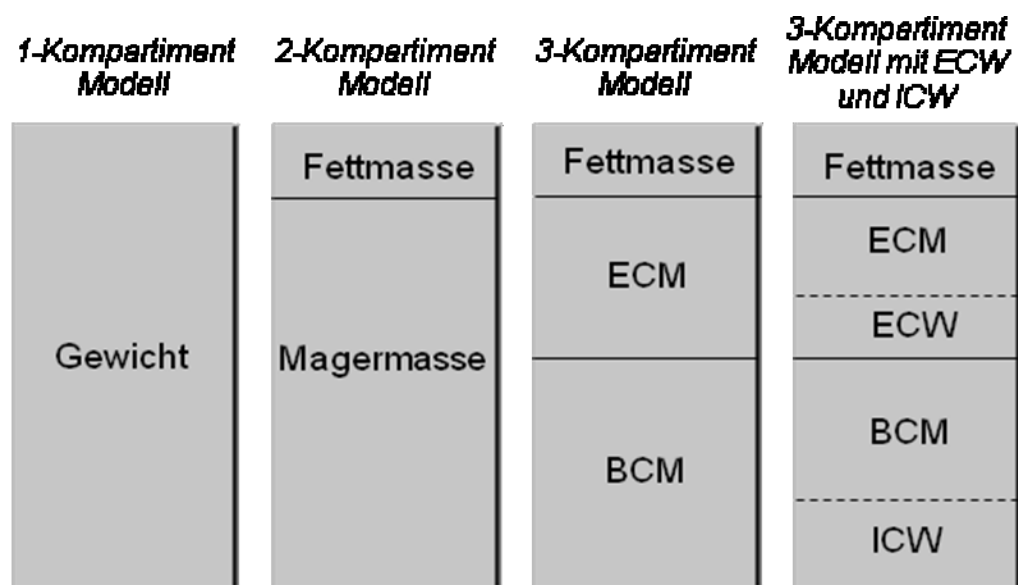


Abb. 1: Schematische Darstellung der Kompartimentmodelle (nach Dörhöfer et al., 2007);

Zusammen ergeben das ICW, die Flüssigkeit innerhalb der Zellen, und das ECW, bestehend aus Plasma, interstitiellem und transzellulärem Wasser, das Gesamtkörperwasser (total body water; TBW):

$$V_{TBW} = V_{ICW} + V_{ECW} \quad (\text{Gleichung [Gl.] 1})$$

Da der Anteil der Magermasse am Körpergewicht (body weight; BW) maßgebend ist für den Wassergehalt des Körpers, kann man auch daraus ableiten, dass schlanke Personen relativ zum Körpergewicht mehr Wasser enthalten als fettleibige und deshalb ist auch der Wassergehalt von Frauen, die aus konstitutionellen Gründen mehr Körperfett besitzen, relativ niedriger als der der Männer. (*Pape et al., 2014*)

Durch die Arbeit von Pace et al. nimmt man für die FFM einen konstanten Wassergehalt von ca. 73% an (*Pace et al., 1945*) (siehe Abb. 2), der bei einer gesunden und homogenen Population auch zutrifft. Nichtsdestotrotz kann dieser Wassergehalt aber auch variieren, so wurden beispielsweise Werte zwischen 85% bei Anasarka und 67% bei Exsikkose beschrieben. (*Shizgal, 1981 nach Dörhöfer et al., 2007*)

Zusätzlich gilt es noch zu berücksichtigen, dass dieser Hydratationsgrad der FFM nicht nur krankheits-, sondern auch altersabhängig ist. So zeigen Formon et al. in ihrer Arbeit, dass der Wasseranteil der FFM bei Neugeborenen über 80% liegt und dieser bis zum 10. Lebensjahr kontinuierlich auf 75% absinkt, bis er schlussendlich nach der Pubertät Werte, wie bereits weiter oben erwähnt, von ca. 73% annimmt. (*Fomon et al., 1982*)

Aber auch der prozentuelle Wasseranteil am gesamten Körpergewicht ist altersabhängig, so nehmen mit steigendem Alter die FFM ab und die FM zu. Die Abnahme der FFM ist vor allem auf einem Verlust von Muskelmasse zurückzuführen und so kann schlussendlich eine Reorganisation der Körperzusammensetzung ohne wesentliche Gewichtsveränderung einhergehen. (*Michalakis et al., 2013*) (*Hughes et al., 2002*) (*Evans, 1995*)

## Body composition compartments

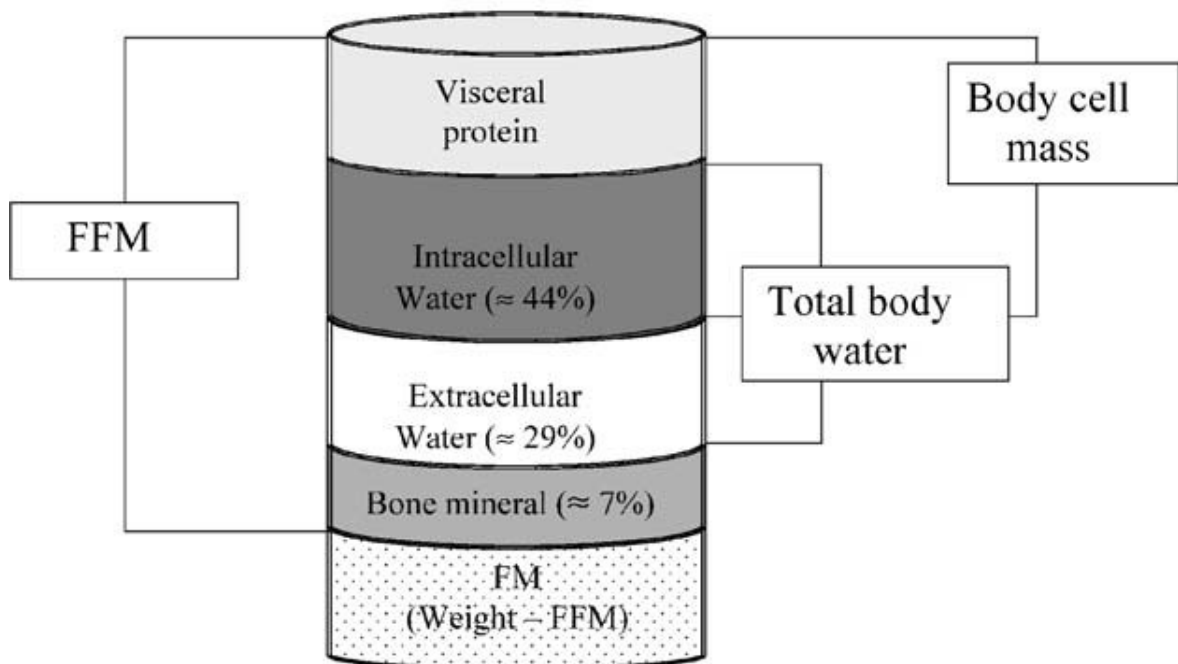


Abb. 2: Schematisches Diagramm von FFM, TBW, ICW, ECW und BCM (Kyle et al., 2004)

### 1.2 Das Konzept des „Trockengewichts“

Das Trockengewichtskonzept und dessen Auswirkung auf den Blutdruck hat seine Wurzeln in der Evolution: Überall auf der Welt besteht eine direkte Proportionalität zwischen dem täglichen Salzkonsum und der Inzidenz von Hypertonie. Bei Völkern und Kulturen mit geringer Salzaufnahme, wie z.B. dem Buschvolk in der Kalahari Wüste in Afrika oder den Yanomamo-Indianern in Brasilien, lässt sich praktisch kein Fall von Bluthochdruck nachweisen. (Intersalt, 1988) (Freis, 1976) Trotz der hohen Salzbelastung in unserer westlichen Kultur entwickeln aber „nur“ zwischen 28% der Über-35-Jährigen in Nordamerika und 44% in Europa eine art. Hypertonie (Wolf-Maier et al., 2003), da gesunde Nieren eine moderate Salzzufuhr gut bewältigen können.

Demgegenüber werden aber nahezu alle Menschen mit chronischer Niereninsuffizienz aufgrund der langfristigen Salz- und Wasserüberladung hyperten (Charra et al., 1996) und so wurde in der Geschichte der Dialyse in den 1960er Jahren Pionierarbeit geleistet, als Scribner et al. aufzeigten, dass die vermehrt vorkommende maligne Hypertonie unter DialysepatientInnen durch ein striktes UF-Regime kontrolliert werden kann (Scribner et al., 1960) und sie die

Nephrologische Gesellschaft überzeugen konnten, dass die Normalisierung des ECW den Grundstein der Blutdruckkontrolle darstelle. (*Charra, 2007*)

Erwähnenswert ist hierbei auch die Gruppe rund um Chazot und Charra im Dialysezentrum von Tassin, Frankreich, die seit den späten 1960ern zeigen konnte, dass eine adäquate Blutdruckeinstellung auch großteils ohne Antihypertensiva alleine mit einer salzarmen Diät und einer strengen Trockengewichtseinstellung einzuhalten ist. Darüber hinaus hatten die PatientInnen in Tassin mit diesem rigorosem Blutdruck- und DW-Management bessere Ergebnisse bezüglich Morbidität und Mortalität verglichen mit anderen Dialysezentren. (*Laurent et al., 1983*) (*Laurent et al., 1998*) (*Charra et al., 1992*) (*Canaud et al., 2012*)

So wurde einige Jahre nach der Arbeit von Scribner und KollegInnen der Begriff des Trockengewichts erstmals erwähnt, erfuhr aber im Laufe der Jahrzehnte immer wieder neue Definitionen und Zielsetzungen:

Die erste Definition stammt von Thomson et al. aus dem Jahr 1967, die postulierten, dass der Blutdruckabfall auf hypotensive Werte während der Ultrafiltration das Erreichen des Trockengewichts repräsentierte (*Thomson et al., 1967*). Diese Hypovolämie sollte erreicht werden, um den PatientInnen eine Gewichtszunahme, ohne gleichzeitiger Einstellung einer Hypertonie, bis zum nächsten Dialysetermin zu erlauben. Hierbei wäre es noch wichtig gewesen, die Bedingung einzufügen, dies ohne den Gebrauch von Antihypertensiva zu schaffen, da eine Hypotonie bei DialysepatientInnen unter einer dementsprechenden Präparateinnahme eher auf die vasoaktive Wirkung des Medikaments als auf das Erreichen des Zielgewichts zurückzuführen wäre. (*Charra, 2007*)

Dementsprechend wurde 1996 der Begriff von Charra und KollegInnen, weitgehend gleichsinnig, jedoch mit ebendiesem Zusatz, als das Körpergewicht am Ende der Dialyse bestimmt, bei dem PatientInnen bis zur nächsten Dialyse trotz der Retention von Salz und Wasser und idealerweise ohne den Gebrauch von Antihypertensiva normotensiv bleiben können. (*Charra et al., 1996*)

Etwas früher, genauer gesagt 1980, definierte Henderson das DW als das erwirkte Gewicht am Ende einer regulären Dialysesitzung, unterhalb dessen der/die PatientIn in den meisten Fällen symptomatisch wird und einen Kreislaufschock

erleidet. Ähnliches postulierte Daugirdas 2007, bei dem das Trockengewicht am Ende einer Dialysesession dem Körpergewicht entspricht, bei dem alles übermäßige Wasser durch die UF entzogen wurde und unterhalb dessen sich beim Patienten/bei der Patientin Symptome der Hypovolämie einstellen. Einen etwas anderen Weg beschritten 2008 Raimann und KollegInnen, als sie das Trockengewicht mithilfe einer kontinuierlichen Waden-Bioimpedanzanalyse während der Dialyse festlegten. Sie determinierten das DW als eine Abflachung der Widerstandskurve an der Wade für mindestens 20 Minuten währenddessen die Ultrafiltration fortgeführt wird.

*(Daugirdas et al., 2007) (Agarwal et al., 2010)*

Zusammenfassend spiegelt das Trockengewicht in seinen Grundzügen also jenes niedrigstmögliche Gewicht am Ende einer Dialysetherapie wider, welches vom Patienten/von der Patientin noch toleriert wird, ohne aber intradialytischen Symptome zu entwickeln und Zeichen von Hypo- oder Hypervolämie zu zeigen, währenddessen ein normaler Blutdruck erreicht wird. In der jüngeren Vergangenheit konnten die günstigen Auswirkungen einer straffen und regelmäßigen Trockengewichtseinstellung nachgewiesen werden und gilt deshalb diese als Eckpfeiler der HD-Therapie. *(Canaud et al., 2012)*

Weiterführend soll erwähnt werden, dass der Volumenstatus der DialysepatientInnen ständigen Schwankungen im Verlauf einer Therapiewoche ausgesetzt ist. Das Körperwasser steigt zwischen zwei Dialysesitzungen und fällt während der Behandlung wieder ab, so wie es Hecking und KollegInnen treffend formulierten, wie Wellen auf dem Meer. Aber diese Wellen spiegeln nur einen Teil des gesamten Volumenhaushalts wider, denn ihnen zugrundeliegend ist der postdialytische Volumenstatus, der von Volumendepletion bis hin zur Volumsüberladung reichen kann, vergleichbar mit der Höhe der Gezeiten. Dieses Gezeitenniveau ist primär vom behandelnden Nephrologenteam durch das Postdialysegewicht festgelegt, demgegenüber sind die oberflächlichen Wellen, also die interdialytische Gewichtszunahme (interdialytic weight gain; IDWG) und der Gewichtsverlust durch die Ultrafiltration, das Resultat der oralen Flüssigkeitsaufnahme abzüglich der verbliebenen Restausscheidung und der Perspiratio insensibilis. *(Hecking et al., 2013)*

Um diesen Sachverhalt zu veranschaulichen, verweise ich hierbei auf Abb. 3.

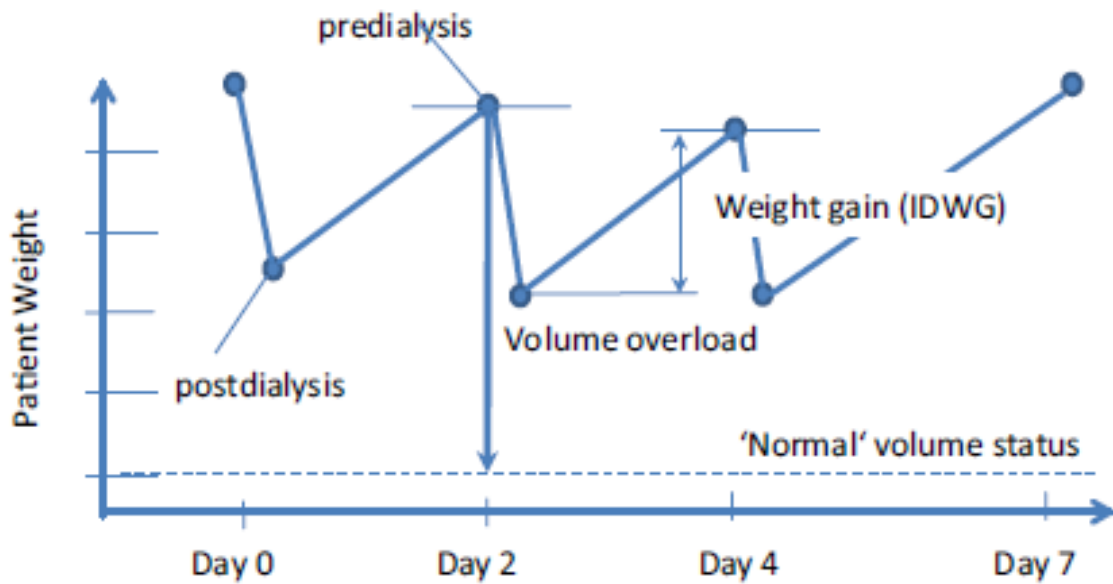


Abb. 3: Volumsüberladung (volume overload) vs. Gewichtszunahme zwischen den Dialysesitzungen (IDWG) (Hecking et al., 2013)

Nach der Dialyse füllt sich das Plasmavolumen, das zuvor ultrafiltriert wurde, wieder allmählich auf, dieser Prozess benötigt aber ca. eine Stunde und mehr, bis sich wieder ein Gleichgewichtszustand einstellt (siehe Abb. 4). Das erklärt auch, dass PatientInnen am Ende einer Sitzung bezüglich Plasmavolumen richtiggehend „trockengelegt“ wurden und möglicherweise Symptome einer Hypovolämie zeigen, diese aber innerhalb von Stunden verschwinden. (Charra, 2007)

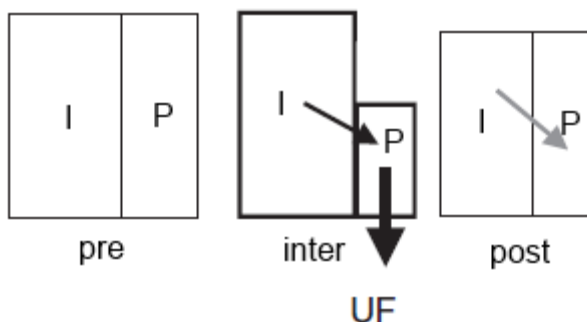


Abb. 4: Schema der Flüssigkeitsverhältnisse zwischen Interstitium (I) und Plasmaraum (P) vor (pre), während (inter) und nach (post) der Dialyse (nach Charra, 2007)

Auf lange Sicht gesehen schwankt das DW genauso, wie das Körpergewicht über Jahre hinweg variieren kann, sei es durch veränderte Ernährungsgewohnheiten, körperliche Aktivität oder als Folge einer konsumierenden Erkrankung.

Diesbezüglich kann sich auch die Körperzusammensetzung, wie bereits weiter oben beschrieben, umformen und der Volumenhaushalt von DialysepatientInnen, die vermehrt Wasser einlagern und Muskelmasse abbauen, still und heimlich von der Eu- in eine Hypervolämie abdriften, ohne dass sich am Körpergewicht etwas ändert. So können Alterationen in der Körperkomposition Veränderungen im Flüssigkeitshaushalt verschleiern und umgekehrt. (*Raimann et al., 2008*)

Auch dem relativ einfach gestrickten Konzept „je trockener der/die PatientIn, desto besser“ wurde widersprochen, da sich der Erhalt einer gewissen Restdiurese positiv auf die kardiovaskuläre Gesundheit, den Ernährungszustand, das Wohlbefinden und das generelle Outcome der DialysepatientInnen auswirkt. (*Wang et al., 2006*)

Diese Umstände verlangen von den behandelnden ÄrztInnen eine kontinuierlich adaptierte und kritische Festlegung des DW, was jedoch im klinischen Alltag durch das Fehlen von geeigneten objektiven (!) Hilfsmitteln schwierig zu realisieren ist.

### **1.3 Übersicht über Methoden der Trockengewichtsbestimmung**

#### **1.3.1 Die klinische Untersuchung und Beurteilung**

So beschränkt man sich in den meisten Dialyseabteilungen weltweit auf die klinische Untersuchung und das subjektive Feedback der PatientInnen, um das „richtige“ Trockengewicht festzusetzen. Als klinische Parameter können das Körpergewicht, bzw. dessen Veränderungen, das prä-, intra- und postdialytische Blutdruckverhalten, das Vorliegen von Ödemen, Anasarka, Halsvenenstauung, Ruhe- oder Belastungsdyspnoe, Husten, feuchte Rasselgeräusche bei der Auskultation und der Hautturgor herangezogen werden. Weiters wird eine eintretende Hypovolämie oft von Symptomen wie Muskelkrämpfen, exzessivem Durst, Schwindel und Übelkeit begleitet, die die PatientInnen frühzeitig bemerken und diese erfragt werden können. Darüber hinaus können auch ein verbreitertes Herz, eine verstärkte Gefäßzeichnung und Pleuraergüsse im Thoraxröntgen Hinweise auf eine Überwässerung liefern.

Eine Übersicht über die verschiedenen Kriterien gibt Tabelle (Tab.) 1.

<b>Zeichen</b>	<b>Bei Hypervolämie</b>	<b>Bei Hypovolämie</b>
<b>Blutdruck</b>	erhöht	erniedrigt
<b>Ödeme</b>	vorhanden	keine
<b>Hautturgor</b>	normal	erniedrigt (stehende Hautfalten, trockene Zunge)
<b>Halsvenen</b>	gestaut	nicht sichtbar
<b>Auskultation</b>	feuchte Rasselgeräusche	unauffällig
<b>Krämpfe bei HD</b>	ungewöhnlich	häufig
<b>Thoraxröntgen</b>	breites Herz, verstärkte Gefäßzeichnung, Pleuraergüsse	keine Auffälligkeiten

Tab. 1: klinische Kriterien zur Beurteilung des Volumenstatus (nach Geberth et al., 2014)

Der große Vorteil dieser klinischen Beurteilung liegt darin, dass sie einfach durchzuführen ist. Auf der anderen Seite basiert sie aber auf der jeweiligen Erfahrung und Urteilsfähigkeit des Untersuchers/der Untersucherin und ist somit entsprechend subjektiv, wodurch es mitunter zu großer Variabilität in der Interpretation ein und desselben Patienten/derselben Patientin kommt. Folglich ist die klinische Einschätzung des Volumenstatus nur wenig akkurat und weist eine geringe Sensitivität und Spezifität auf. (Peacock et al., 2010)

Charra erachtet den besten Weg, um das klinische DW zu erreichen, im klinischen Herantasten („probing for dry weight“), indem man systematisch und Schritt für Schritt das post-HD Gewicht immer niedriger ansetzt, bis zum Punkt der Hypovolämie, bei dem die PatientInnen regelmäßig hypoton werden. Wenn dieser Punkt erreicht wird, sollte man das Endgewicht noch um ein paar hundert Gramm erhöhen, um deren Wohlbefinden noch zu verbessern. (Charra, 2007)

Das Problem an dieser blutdruckabhängigen Methode ist, dass der Blutdruck nicht nur vom Füllungszustand des arteriellen Schenkels des Gefäßsystems abhängt, sondern auch durch die Auswurfleistung des Herzen (welches wiederum auf der

Herzfrequenz und dem Schlagvolumen beruht) und den peripheren Widerstand bestimmt wird. (Raimann et al., 2008)

Ferner hat eine Blutdruckmessung am Ende der Dialyse den großen Nachteil, dass ihre Werte im Dysäquilibrium erhoben werden. Die Umverteilung des Körperwassers zwischen Interstitium und Intravasalraum benötigt aber, wie bereits weiter oben beschrieben, meist einige Zeit, bis sich wieder ein Gleichgewicht einstellt. (Girndt et al., 2014)

Weiters kommt hinzu, dass sich eine Blutdrucksenkung erst einige Wochen oder Monate nach Normalisierung des ECW einstellen kann (siehe Abb. 5), in der Fachwelt als „lag phenomenon“ bezeichnet. Dies begründet sich vermutlich einerseits in dem kardiovaskulären Remodeling, andererseits in der Akkumulation von vasokonstriktiven humoralen Faktoren (z.B. ADMA) und der gleichzeitigen Inhibierung von gefäßerweiterndem Stickstoffmonoxid (NO) im Zuge der chronischen Volumen- und Salzüberladung, deren Werte sich erst nach einigen Wochen wieder normalisieren. (Twardowski, 2008) (Charra, 2007)

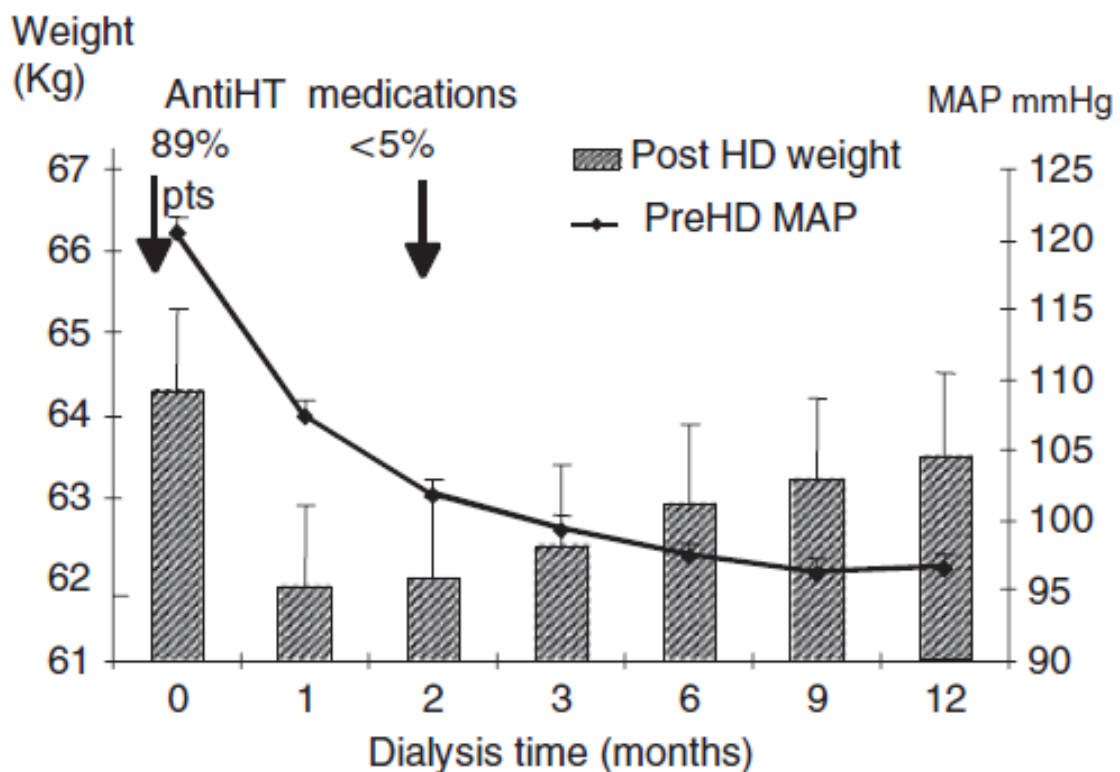


Abb. 5: „lag phenomenon“; Entwicklung des Postdialysegewichts (Post HD weight) und des arteriellen Mitteldrucks (mean arterial pressure; MAP) im ersten Jahr nach Beginn der Dialyse in Tassin, Frankreich. (Twardowski, 2008)

Darüber hinaus verfälscht die, mitunter sehr häufige (Lopes et al., 2009), gleichzeitige Therapie mit Antihypertensiva bei DialysepatientInnen die Sensitivität des Blutdrucks als einen Marker der FO, da es in diesen Fällen schwierig wird, die jeweiligen Effekte zu differenzieren und daraus die richtigen Schlüsse zu ziehen. (Wabel et al., 2008)

Hierauf Bezug nehmend zeigte auch die Arbeit von Wabel und KollegInnen unerfreulicherweise, wie ungenau die Abschätzung der FO mittels Blutdruckmessung ist. So waren vor der Dialyse 15% der Studienpopulation gleichzeitig hypervoläm und hyperten, 13% euvoläm trotz hypertonen Werten und 10% hypervoläm trotz normalen Blutdruckwerten. (Wabel et al., 2008)

Ein übereinstimmendes Ergebnis brachte die Arbeit von Voroneanu et al., die aufzeigte, dass über 25% der untersuchten DialysepatientInnen flüssigkeitsüberladen waren, trotz teils normotensiven Blutdruckwerten. (Voroneanu et al., 2010)

Auch die anderen klinischen Parameter zur Beurteilung des Hydratationsstatus sind nur mit Einschränkungen verwertbar. So ist der Hautturgor bei älteren PatientInnen auch bei guter Hydrierung bisweilen vermindert (Altershaut), die Halsvenenstauung kann nur nach Ausschluss einer Trikuspidalinsuffizienz oder einer chronischen Rechtsherzbelastung sinnvoll verwendet werden und Ödeme treten bevorzugt an abhängigen Körperpartien auf und finden sich bei immobilen PatientInnen daher eher am Rücken, während sie an den typischen Regionen (Unterschenkel) fehlen. (Girndt et al., 2014)

Zugleich ist auch die individuelle Toleranz gegenüber dem Flüssigkeitsentzug sehr variabel. Die meisten DialysepatientInnen bewältigen eine Filtration bis zu 0,35 ml/min/kg Körpergewicht (1,5 l/h bei einer Person mit 70 kg), ohne Symptome wie Übelkeit, Krämpfe oder Hypotonie zu entwickeln. Obwohl gesunde Personen einen Verlust von ca. 20% ihres zirkulierenden Blutvolumens gut tolerieren, bevor sie hypoton werden, erdulden manche DialysepatientInnen eine Absenkung von 29% und andere werden schon bei einem Entzug von 2% symptomatisch. Diese weite PatientInnenvariabilität resultiert aus der individuellen Reaktion auf eine

Volumsdepletion und dem ungleichen Flüssigkeitsrückstrom ins Gefäßsystem aus dem Interstitium und dem Intrazellulärraum. (Taal et al., 2012)

So wurde über die Jahre hinweg der Ruf nach objektiven und präziseren Methoden laut, um den Volumenstatus von HD-PatientInnen zu messen. Auf diese soll in den folgenden Kapiteln eingegangen werden.

### 1.3.2 Indikator-Verdünnungsmethode

Diese Methode stellt den Goldstandard und Referenzmethode bei der Bestimmung der Flüssigkeitsräume dar, wird aber aufgrund ihrer Komplexität, Invasivität, Kosten und des Bedarfs speziell geschulter und erfahrener MitarbeiterInnen nur selten im klinischen Alltag angewendet. Bei diesem Verfahren können das Gesamtkörperwasser, das ECW und das Plasmavolumen direkt gemessen und daraus auf das ICW und das interstitielle Flüssigkeitsvolumen geschlossen werden.

Nach Vaupel et al. appliziert man hierbei zunächst eine bestimmte Menge  $M$  einer Indikatorsubstanz intravenös. Nach gleichmäßiger Verteilung der Testsubstanz in dem zu bestimmenden Flüssigkeitsvolumen  $V$  wird ihre Konzentration  $C$  im Blutplasma ermittelt und aufgrund der Massenbilanz (Gl. 2) das Volumen errechnet:

$$V = \frac{M}{C} \quad (\text{Gl. 2})$$

Das Plasmavolumen lässt sich mit dem Farbstoff Evans Blue ermitteln, da dieser sich fast ausschließlich im Plasmaraum verteilt. (Vaupel et al., 2015)

Als Tracersubstanzen zur Messung des TBW werden Deuterium und Tritium bevorzugt, andererseits können für die Bestimmung des ECW u.a. Bromid, Inulin, Ferrocyanid, Chlorid und Saccharose verwendet werden. Bei dieser Methode wird grundsätzlich vorausgesetzt und angenommen, dass die Menge des Tracers im jeweiligen Kompartiment konstant bleibt, d.h. weder synthetisiert noch abgebaut wird, und sich darüber hinaus auch noch ideal und gleichmäßig im zu ermittelndem Volumen verteilt. Dahingehend zeigten sich aber in der

Vergangenheit divergente ECW-Schätzungen mit den jeweiligen Testsubstanzen. (Dou et al., 2012)

Dieselben AutorInnen führen als mögliche Begründungen an, dass Bromid und Chlorid Zellmembranen durchdringen und in die Zellen übertreten können, was ein vermeintlich erhöhtes ECW zur Folge hat, und, dass Inulin und Saccharose relativ schnell renal eliminiert werden, wodurch die Prämisse der konstanten Tracermenge nicht erfüllt wird. (Dou et al., 2012)

Deshalb sollte man auch die bestimmten Verteilungsräume korrekterweise als Bromidraum, Inulinraum usw. kennzeichnen. (Vaupel et al., 2015)

Für die Ermittlung des TBW mittels Deuterium, Tritium oder <sup>18</sup>O-markiertem Wasser beschreibt Ellis normalerweise nur einen geringen Standardfehler („estimated error“) von < 1 kg und so stellt die Dilutionstechnik in dieser Hinsicht die Referenzmethode für Vergleiche mit anderen Messtechniken dar. (Ellis, 2000)

### 1.3.3 Durchmesser der Vena cava inferior (IVCD)

Ein Anstieg des ECW im Zuge der FO geht einher mit einem erhöhten Intravasalvolumen und führt schließlich auch zu einer Steigerung des zentralvenösen Drucks (ZVD). So konnte gezeigt werden, dass eine Korrelation zwischen dem ZVD und dem mittels Ultraschall erhobenen Durchmesser der Vena cava inferior (VCI) besteht (Natori et al., 1979). Dieser Ansatz wurde schlussendlich von Cheriex et al. in ihrer Arbeit (Cheriex et al., 1989) übernommen, die dokumentierte, dass der IVCD als Marker für den Hydratationsstatus von DialysepatientInnen herangezogen werden kann. Dabei wird der Durchmesser der unteren Hohlvene in Rückenlage normalerweise bei Expiration, bei der die VCI dilatiert, und Inspiration, bei der die VCI kollabiert, ultraschallgesteuert gemessen. Mit den dadurch erhaltenen Diametern  $IVCD_{max}$  bzw.  $IVCD_{min}$  kann folglich der sog. Kollaps-Index (collapsibility index; CI) anhand der Gl. 2 (Basso et al., 2013) berechnet werden.

$$CI = \frac{IVCD_{max} - IVCD_{min}}{IVCD_{max}} \times 100 \quad (\text{Gl. 3})$$

Dieser Kollaps-Index spiegelt die Reduktion des IVCD während eines Atemzyklus in Prozent wider. Weiters müssen die jeweiligen Durchmesser auf die

Körperoberfläche normiert werden ( $IVCD_{\text{imax}}$  und  $IVCD_{\text{imin}}$ ), um den Einfluss der Körpergröße zu minimieren und vergleichbar sein zu können.

So wurden bestimmte Cutoff-Werte definiert, wobei ein  $CI < 40\%$  und ein  $IVCD_{\text{imax}} > 11,5 \text{ mm/m}^2$  für eine Überhydrierung und ein  $CI > 75\%$  und ein  $IVCD_{\text{imax}} < 8 \text{ mm/m}^2$  für einen Flüssigkeitsmangel hinweisend sind. (*Cherix et al., 1989*) (*Brennan et al., 2006*)

Der VCI-Ultraschall ist nicht-invasiv, bei den meisten PatientInnen relativ einfach durchzuführen, in erfahrenen Händen gut reproduzierbar (*Kooman et al., 2009*) und die Arbeit von Kouw et al. bestätigte, dass die IVCD-Messung mit den hämodynamischen Veränderungen während der Dialyse gut korreliert (*Kouw et al., 1993*). Interessanterweise wurde in derselben Untersuchung und einer weiteren (*Basso et al., 2013*) nur ein, respektive kein/e einzige/r PatientIn mittels IVCD-Messung als überwässert erkannt, sodass dieser Umstand die Frage aufwirft, ob die vorab definierten Grenzwerte wirklich allgemein zutreffend sind. Diesbezüglich fanden auch Mandelbaum et al. in ihrer Arbeit eine große Variabilität in den Durchmessern der VCI bei gesunden ProbandInnen (13 - 28 mm) und zogen den Schluss, dass Einzelmessungen bei der individuellen Evaluierung von PatientInnen nicht zielführend sind. (*Mandelbaum et al., 1996*)

Auch Kraemer et al. führten an, dass die Bestimmung eines individuellen Zielwertes durch die IVCD-Messung schwierig und unklar erscheint und zitierten dabei die Arbeit von Ando et al., in der bei 42 gesunden ProbandInnen keine signifikante Korrelation zwischen dem IVCD und dem Körpergewicht, dem Alter oder dem Geschlecht gefunden wurde und darüber hinaus sich eine relativ weite Range der Diameter und des CI von  $5,7 \pm 5,4 \text{ mm}$  beim  $IVCD_{\text{min}}$ ,  $16,7 \pm 3,2 \text{ mm}$  beim  $IVCD_{\text{max}}$  und  $0,68 \pm 0,29$  im Falle des CI ergab. (*Kraemer et al., 2006*) (*Ando et al., 1995*)

Eine weitere Tücke stellt die Messung unmittelbar nach Beendigung der Dialyse dar, wenn sich noch kein Äquilibrium zwischen Interstitium und dem Intravasalraum eingestellt hat (siehe S. 9), da in diesem Fall ein übermäßiger Flüssigkeitsentzug vorgetäuscht und das ECW unterschätzt wird. (*Charra, 2007*) (*Mandelbaum et al., 1996*) (*Katzarski et al., 1997*)

Dahingehend zeigte auch letztere Arbeit von Katzarski und KollegInnen, dass einige vermeintlich hypovoläme PatientInnen 2 Stunden nach Beendigung der

Dialyse im Referenzbereich oder sogar darüber lagen, ergo per definitionem eu-, bzw. hypervoläm waren. Somit können valide Werte erst Stunden nach der Dialyse erhoben werden, was wiederum die praktische Anwendbarkeit im klinischen Alltag, besonders bei ambulanten PatientInnen, einschränkt. (*Katzarski et al., 1997*)

Darüber hinaus beeinträchtigen die bei HD-PatientInnen häufig konkomitierenden Herz-Kreislaufprobleme wie pulmonale Hypertonie, COPD, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz oder Klappenfehler die Verwertbarkeit der Messergebnisse, indem dabei der ZVD und konsekutiv der IVCD auch ohne Überwässerung erhöht ist. (*Kraemer et al., 2006*)

Deshalb sollte die jeweilige Herzfunktion bei der Interpretation des IVCD miteinbezogen werden, wobei Herzgesunde unter den DialysepatientInnen generell eher die Ausnahme als die Regel darstellen. (*Mandelbaum et al., 1996*)

Einen weiteren limitierenden Faktor kann die Einsehbarkeit der VCI darstellen, nämlich dann, wenn die Schallbedingungen durch überlagertes Darmgas oder eine polyzystische Nierenerkrankung eingeschränkt sind. (*Kooman et al., 2009*) (*Rosner et al., 2014*)

#### **1.3.4 Biochemische Marker ANP, BNP, NT-proBNP und cGMP**

Eine ausführliche Zusammenfassung über diese Biomarker bietet die Übersichtsarbeit von de Lemos et al. (*de Lemos et al., 2003*):

Schon 1981 wurde von de Bold et al. bemerkt, dass die Injektion von homogenisiertem Vorhofmyokardgewebe bei Ratten zu einer vermehrten Salz- und Urinausscheidung führt und so schlussfolgerten die AutorInnen daraus, dass dieses Gewebe einen starken Inhibitor der tubulorenen Natriumrückresorption beinhalten müsste. (*de Bold et al., 2001*)

So wurde im Anschluss die Struktur des „atrial natriuretic peptide“ (ANP) von ebenjenen AutorInnen identifiziert und 1988 konnte zudem eine Verbindung aus Schweinegehirnen extrahiert und isoliert werden, die eine ähnliche diuretische und natriuretische Wirkung wie die des ANP aufwies. Diese wurde daraufhin „brain

natriuretic peptide“ (BNP) getauft, obwohl man mittlerweile weiß, dass der Hauptsyntheseort das Ventrikelmyokard ist. (*Sudoh et al., 1988*)

Das biologisch aktive BNP stellt dabei gemeinsam mit dem inaktiven N-terminalen proBNP (NT-proBNP) das Aufspaltungsprodukt aus dem Vorläuferhormon proBNP dar, wobei die vermehrte Freisetzung von ANP und BNP als Antwort auf eine erhöhte Wanddehnung der jeweiligen Kardiomyozyten im Atrium, bzw. Ventrikel angesehen wird. (*de Zeeuw et al., 1992*) (*Madsen et al., 2007*)

ANP und BNP binden dann hauptsächlich an den natriuretic peptide receptor A (NPR-A), was wiederum zu einer Bildung des sekundären Botenstoffs cyclic guanosine monophosphate (cGMP) führt, der die biologischen Effekte dieser Proteine schlussendlich vermittelt. Diese umfassen eine gesteigerte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und eine verminderte Natrium-Rückresorption, wirken also diuretisch und natriuretisch und führen aufgrund einer arteriellen und venösen Vasodilatation zu einer Blutdruck- und Vorlastsenkung. Darüber hinaus blockieren sie das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System im menschlichen Körper. (*de Lemos et al., 2003*)

Aufgrund dieser wesentlichen Funktionen in der Regulierung des Salz- und Wasserhaushalts und der leicht anzuwendenden, objektiven Messmethodik wurde auch die Funktion dieser Biomarker hinsichtlich der Bestimmung des Flüssigkeitszustands von DialysepatientInnen näher untersucht.

So zeigten bereits Rascher et al. 1985, dass Kinder mit terminaler Niereninsuffizienz signifikant höhere ANP-Werte im Blut hatten als gesunde Kinder und Kinder mit einer fortgeschrittenen Nierenerkrankung ohne Anzeichen einer Volumenexpansion. Weiters beschrieben sie auch einen Rückgang dieser Werte während der Dialyse und eine positive Korrelation mit dem Volumenstatus der jungen PatientInnen. (*Rascher et al., 1985*)

Demgegenüber ergab aber eine weitere Arbeit keinen signifikanten Unterschied in den ANP-Werten zwischen flüssigkeitsüberladenen, normovolämen und hypovolämen PostdialysepatientInnen und auch die Bestimmung des cGMP zur DW-Schätzung wurde als nur bedingt nützlich erachtet, da es keinen Beweis gab, dass niedrige cGMP-Spiegel mit einer Hypovolämie assoziiert sind. (*Kouw et al., 1993*)

Eine Erklärung für die beobachteten, gleichbleibend hohen ANP-Werte nach der Dialyse könnte lt. den AutorInnen der Umstand sein, dass die intravaskuläre FO einen prolongierten Stimulus zur ANP-Sekretion zur Folge hat und dieser am Ende einer Dialysebehandlung noch nicht abgeklungen ist.

Darüber hinaus zeigten sich auch erhöhte ANP-Werte bei HD-PatientInnen mit veränderter Vorhofhämodynamik verglichen mit herzgesunden DialysepatientInnen, was wiederum die Interpretation dieser Werte im klinischen Setting schwierig macht. Zusätzlich erschwert die große interindividuelle Variabilität der ANP-Spiegel die Festlegung eines absoluten Grenzwertes, ab welchem die PatientInnen als über- oder unterhydriert angesehen werden können. (Jaeger et al., 1999)

Bezüglich BNP und NT-proBNP wurde in mehreren Arbeiten (Fagugli et al., 2003) (Sommerer et al., 2007) (Booth et al., 2010) eine eindeutige Verbindung zwischen deren Plasmaspiegeln und dem Hydratationsstatus der DialysepatientInnen aufgezeigt. Im Gegensatz dazu waren andere Untersuchungen (Madsen et al., 2007) (Clerico et al., 2001) (Lee et al., 2006) nicht in der Lage, eine Korrelation zwischen NT-proBNP und einer Überhydrierung darzulegen und erstgenannte AutorInnen zweifelten am praktischen Einsatz dieses Markers zur genaueren Schätzung des Trockengewichts.

So kristallisierten sich auch bei den BNPs einige Nachteile heraus, die bei der Anwendung zur Flüssigkeitsschätzung beachtet werden müssen. Hauptursache in den meisten Fällen einer BNP-Erhöhung ist eine Herzinsuffizienz, womit folglich die Evaluierung des kardialen Status immer mit der Deutung der Messwerte einhergehen sollte. So scheint es ähnlich der IVCD-Bestimmung nicht sinnvoll, diese Methode zur Volumsquantifizierung bei HD-PatientInnen mit chronischer Herzinsuffizienz, Trikuspidal- oder Mitralklappenfehlern anzuwenden. (Raimann et al., 2008)

Weiters spiegeln sie nur den intravaskulären Volumenstatus wider, wohingegen eine exzessive Flüssigkeitsansammlung im Interstitium nicht reflektiert wird.

Darüber hinaus mangelt es diesen Biomarkern allgemein an Spezifität, da es mehrere Ursachen für myokardialen Stress und konsekutiv erhöhten Werten gibt, die nicht notwendigerweise mit einer FO zusammenhängen (z.B. Myokardinfarkt,

Pulmonalarterienembolie, etc.) und deshalb sollte auch die Interpretation deren Werte immer im Kontext mit der klinischen Präsentation einhergehen. In diesem Sinne muss auch auf eine etwaige Adipositas Rücksicht genommen werden, da diese mit niedrigeren NP-Spiegeln assoziiert ist. (*Peacock et al., 2010*) (*Kooman et al., 2009*)

Von Relevanz ist auch der Einfluss der eingeschränkten Nierenfunktion auf die Eliminierung dieser Stoffe, weil diese dadurch verzögert wird und sich die Deutung der Messergebnisse verkompliziert. (*Kooman et al., 2009*) (*van de Pol et al., 2007*) Darüber hinaus beeinflusst auch die lange NT-proBNP-Halbwertszeit (HWZ) von 60 – 120 Minuten (*Pemberton et al., 2000*) (*Madsen et al., 2007*) die Messung nach der Dialyse, da sie den eigentlichen Hydratationszustand 1-2 Stunden vor der Blutabnahme reflektiert. Obendrein konnte gezeigt werden, dass sich selbst die Art der Dialysemembran auf den Plasmaspiegel der natriuretischen Peptide auswirkt. Dabei ließ sich bei der Verwendung von high-flux Membranen mit größeren Poren eine höhere Clearance für die BNPs nachweisen als für low-flux Membranen mit kleineren Poren. (*Wahl et al., 2004*)

So spielen diese Faktoren in der Bestimmung des DW eine eher untergeordnete Rolle und werden hauptsächlich als prognostische und diagnostische Faktoren bei der Beurteilung von Herzerkrankungen, v.a. bei der Herzinsuffizienz, angewendet.

### **1.3.5 Relatives Blutvolumen Monitoring (RBVM)**

Während einer Dialysesitzung wird durch die UF Flüssigkeit aus dem Intravasalraum entzogen und es resultiert ein progressiver Abfall des Blutvolumens. (*Jaeger et al., 1999*)

Dabei ist die Belastung für den Kreislauf enorm, wenn bedacht wird, dass bei einem Menschen mit einem Blutvolumen (BV) von 4,5 l und einem Hämatokrit von 35% im Laufe einer 4h-Dialysebehandlung durch den Entzug von 2-3 l Flüssigkeit umgerechnet zwischen 70 und 100% seines Plasmavolumens betroffen sind.

Das wäre für den Körper nicht zu meistern, wenn nicht als Reaktion darauf Flüssigkeit aus dem Interstitium nachströmen würde. So hängt der effektive Netto-Abfall des BV diesbezüglich von der Plasmarückstromrate ab, also dem

Flüssigkeitsstrom vom Interstitium in den Intravasalraum, der wiederum selbst innerhalb der Dialysesitzung variieren kann und auf den Starling-Kräften (hydrostatische und onkotische Druckdifferenz über dem Kapillarbett) beruht.

Dabei spielen vor allem der Gefäßtonus der jeweiligen Arteriolen und Venolen, die wechselnden Konzentrationen gelöster Substanzen im Plasma, die Gefäßpermeabilität und auch der allgemeine Flüssigkeitsstatus eine gewichtige Rolle. (*Thijssen et al., 2013*)

Folglich zeigte die Arbeit von Wizemann et al., dass der Abfall des relativen BV bei PatientInnen nahe am jeweiligen DW ausgeprägter war als bei jenen, die eher flüssigkeitsüberladen waren. (*Wizemann et al., 1995*)

Daraus kann der Schluss gezogen werden, dass letztere Patientengruppe eine größere „Flüssigkeitsreserve“ im Interstitium aufweist und so den Flüssigkeitsentzug mittels höherer Plasmarückstromrate besser ausgleichen kann als jene, die diese Reserve nicht (mehr) besitzen. Demgemäß kann man also aus dem Gefälle der BV-Kurve im Laufe der HD, bzw. aus dem Flüssigkeitsnachstrom nach Beendigung der UF (siehe Abb. 6) auf den jeweiligen Hydratationsstatus rückschließen. (*Kooman et al., 2009*) (*Lopot et al., 1996*)

Solange der Rückstrom mit der UF-Rate Schritt hält, kann eine Hypovolämie verhindert und intradialytische Komplikationen reduziert werden. (*Jaeger et al., 1999*)

Die gängigste Methode, um dieses relative Blutvolumen (RBV) abzuschätzen, ist der Einsatz eines photometrischen Apparats, der an das Kanülensystem der Dialyseeinheit angebracht wird und dabei die Hämoglobin (Hb)-Konzentration oder den Hämatokrit (Hkt) mittels optischer Absorption von monochromatischem Licht misst. Daneben gibt es noch die Technik, die Konzentration der Plasmaproteine mithilfe von Ultraschall zu messen, indem das Prinzip genutzt wird, dass die Ultraschallwellen von den Plasmaproteinen abgebremst werden. (*Dasselaar et al., 2005*) (*de Vries et al., 1992*) (*Leyboldt et al., 1995*)

Das RBVM ist relativ einfach handzuhaben, kostengünstig und kommerziell verfügbar und wurde ursprünglich dafür eingesetzt, um intradialytische Hypotonie und zugehörige Komplikationen zu verhindern. (*Sinha et al., 2010*) (*Hecking et al., 2013*) (*Donauer et al., 2000*)

Ein weiterer angenehmer Aspekt an diesem nicht-invasiven Verfahren ist, dass es wiederholte Echtzeit-Messungen über die gesamte HD-Dauer erlaubt. Dabei verändert sich die Konzentration der Blutbestandteile umgekehrt proportional zum Blutvolumen und so kann die relative BV-Veränderung in Prozent mit Gl. 4 (*Dasselaar et al., 2005*) berechnet werden:

$$\text{RBV-Veränderung} = \left( \frac{C_0}{C_t} - 1 \right) \times 100 \quad (\text{Gl. 4})$$

In dieser Formel stehen  $C_0$  und  $C_t$  für die Konzentrationen der gemessenen Blutbestandteile am Beginn respektive an einem bestimmten Zeitpunkt während der HD. Damit aber von diesen Konzentrationsänderungen indirekt auf die BV-Veränderungen geschlossen werden kann, müssen gleichlautend zur weiter oben beschriebenen Dilutionsmethode folgende Voraussetzungen erfüllt sein: Es wird angenommen, dass die Menge der intravasalen Komponenten über die gesamte Dauer der HD konstant bleibt und ferner diese optimal und gleichmäßig im Blut verteilt sind. (*Dasselaar et al., 2005*)

Neben der oben genannten Arbeit von Lopot und KollegInnen erprobten auch Steuer et al. die Praktikabilität des RBVM zur Festlegung des DW. So registrierten sie bei 18% ihrer PatientInnen einen nur geringen RBV-Abfall von < 5% während der ersten HD-Woche und erhöhten daraufhin das UFV in ebenjener Gruppe. Diese Intervention wurde sehr gut toleriert und so schlossen die AutorInnen daraus, dass die Identifikation vieler flüssigkeitsüberladener HD-PatientInnen durch das RBVM vereinfacht und dementsprechend auch das jeweilige DW besser angepasst werden kann. (*Steuer et al., 1998*)

Zu einem ähnlichen günstigen Fazit kamen Yoshida et al., die in ihrem Manuskript mithilfe des RBVM Grenzbereiche und Formeln publizierten, die als Orientierungshilfe zur Festlegung des DW in verschiedensten Situationen helfen sollen. (*Yoshida et al., 2010*)

Ebenfalls positive Ergebnisse zeigte das rezente Qualitäts-Verbesserungs-Projekt von Balter et al., die innerhalb eines Jahres den systolischen Blutdruck (SBP) und

die Anwendung von Antihypertensiva bei HD-PatientInnen mithilfe von RBVM deutlich reduzieren konnten. (Balter et al., 2015)

Die Resultate in einer anderen Studie von Rodriguez et al. bestätigten die These, dass jene PatientInnen, die keine substanzielle Reduktion des BV während der HD zeigen (Gruppe C in Abb. 6), nach der Dialyse flüssigkeitsüberladen bleiben. So wurde auch hier die RBVM-Methode im Zusammenspiel mit der klinischen Untersuchung als zielführend erachtet, um das DW objektiv festlegen zu können. (Rodriguez et al., 2005)

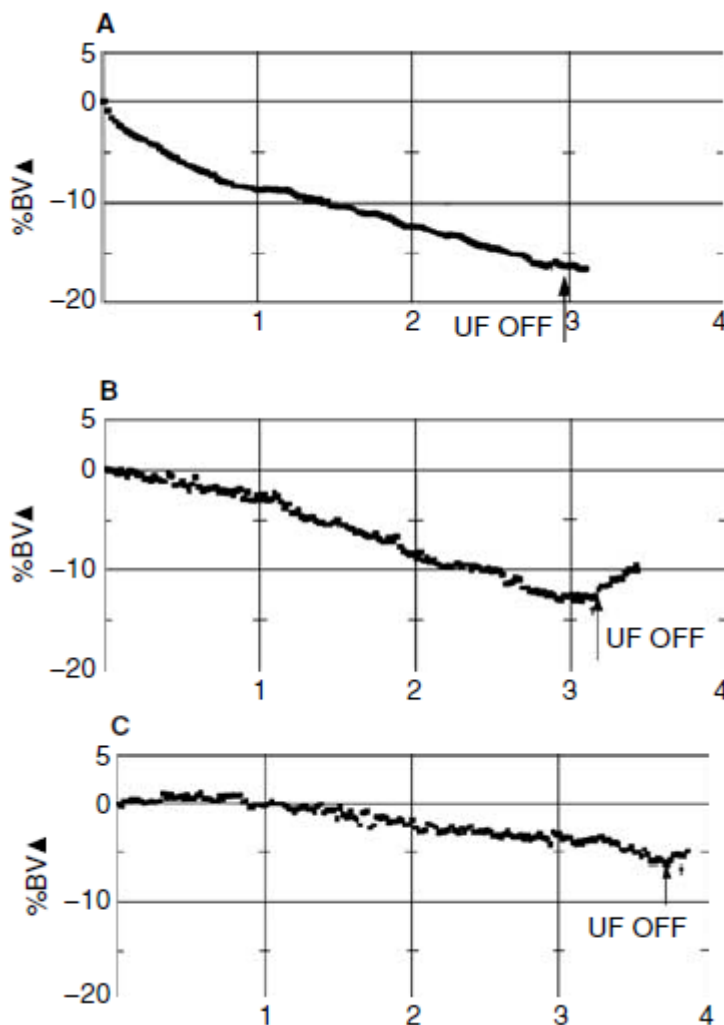


Abb. 6: BV-Veränderung im zeitlichen Verlauf der HD-Therapie bzw. nach Beendigung der UF (UF OFF). (A) BV-Reduktion um 16%; kein Flüssigkeitsnachstrom nach HD. (B) BV-Reduktion um 12%; Flüssigkeitsnachstrom nach HD. (C) BV-Reduktion um 6%; kein Flüssigkeitsnachstrom nach HD. (Rodriguez et al., 2005)

In derselben Arbeit wurde darüber hinaus auch eine deutliche Reduktion der Krankenhauseinweisungen aufgrund von FO-assoziierten Komplikationen dokumentiert. Dies steht interessanterweise aber im Widerspruch mit den

Ergebnissen der Arbeit von Reddan et al., die eine erhöhte Hospitalisierungsrate und Mortalität der RBVM-Gruppe gegenüber der konventionell klinisch-geführten Patientengruppe darlegte. Dabei muss hinzugefügt werden, dass dennoch beide Patientengruppen dieser Studie bessere Ergebnisse hatten im Vergleich zur gesamten HD-PatientInnenpopulation in den USA (jährliche Hospitalisierungsraten 1,51 und 1,03 für die RBVM bzw. konventionelle Gruppe vs. 2,01 in der US-HD-Population; jährliche Mortalität 17,4% und 6,4% vs. 23,7%, respektive). (*Reddan et al., 2005*)

Demgegenüber gibt es aber auch einige Vorbehalte und Kritikpunkte, die bei dieser Methode genannt werden müssen.

Bezüglich der Annahme der optimalen Durchmischung der Blutbestandteile wurde in den Arbeiten von Mitra et al. und Dasselaar et al. festgestellt, dass diese nicht gültig ist. So erörterten beide Publikationen, dass die Ganzkörperhämatokritwerte niedriger als jene in der Makrozirkulation sind. Dieser Umstand beruht auf dem sogenannten Fåhræus-Effekt, bei dem der Hkt proportional zum Gefäßdurchmesser abnimmt und so das BV in den kleinsten Gefäßen einen niedrigeren Zellanteil aufweist als in den großen Arterien und Venen (*Goldsmith et al., 1989*).

Dies würde jedoch noch kein Problem für die Schätzung des RBV während der Dialyse darstellen, solange das Verhältnis dieser Hämatokritwerte zueinander konstant bliebe. Hingegen wurde in beiden Studien im Verlauf der UF ein Anstieg der sogenannten F-Zell-Ratio, sprich Verhältnis Ganzkörperhämatokrit zu Hkt in der Makrozirkulation, beobachtet, was dazu führte, dass das RBVM die tatsächliche BV-Veränderung unterschätzte und somit ein erhöhtes verbliebenes Blutvolumen vortäuschte.

Die AutorInnen vermuteten als zugrundeliegenden physiologischen Mechanismus eine Umverteilung des Blutes aus der Mikrozirkulation in die Makrozirkulation im Sinne eines kardiovaskulären Kompensationsprozesses, womit das dortige Blut durch die Erythrozytenarmutät aus dem Kapillargebiet „verdünnt“ wird. (*Mitra et al., 2004*) (*Dasselaar et al., 2007*)

Gleichbedeutend ändert sich auch der Hämatokrit bei einer Lageänderung des Körpers aufgrund von Flüssigkeitsverschiebungen. So zeigten Inagaki et al., dass

der Hkt-Wert bei HD-PatientInnen alleine durch eine Positionierung in Rückenlage bis zu 30 min im Nachhinein signifikant abfällt. (*Inagaki et al., 2001*)

Dieser Umstand stellt insofern einen Störfaktor für das RBVM dar, da der erste Messwert ( $C_0$  aus Gl. 4) zu Beginn der HD als Referenzwert für alle folgenden RBV-Berechnungen dient und es somit verzerrte Ergebnisse liefert, wenn dieser Ausgangswert nicht konstant bleibt. (*Dasselaar et al., 2012*)

Obwohl der Hydratationsstatus der PatientInnen sicherlich die Haupteinflussgröße bildet, beeinflussen auch andere Faktoren, wie UF-Rate, UFV und Dialysatnatriumgehalt den Abfall des RBV. (*Kooman et al., 2009*) (*Rosner et al., 2014*)

Weiters wird, wie der Name schon sagt, nur das relative und nicht das absolute Blutvolumen quantifiziert, welches bei HD-PatientInnen aufgrund der unterschiedlichen Hydrierung extrem variabel sein kann. So kann auch bei ein und demselben/derselben Patienten/Patientin eine idente prozentuelle RBV-Veränderung in ganz unterschiedlichen absoluten Blutvolumina resultieren. (*Dasselaar et al., 2012*)

Eine ähnlich hohe intra- und interindividuelle Variabilität fanden Krepel et al. in den RBV-Veränderungen bei DialysepatientInnen, die nicht durch unterschiedliche UF-Raten erklärt werden konnten. (*Krepel et al., 2002*)

Der wahrscheinliche Grund dafür wird im Dialyseprozess selbst vermutet, der zu einer Reduktion des Gefäßtonus in den Arteriolen und der Linksventrikelfunktion führt. (*Nette et al., 2005*)

Abschließend befanden Raimann und KollegInnen das RBVM als unzuverlässigen Indikator zur Abschätzung des ECW und zur Bestimmung des DW, da das Verhältnis von BV zu ECW zwischen den unterschiedlichen Patientengruppen stark variiert und somit kein valides Abbild des Extrazellulärvolumens gegeben ist. So zitierten die AutorInnen die Arbeit von Geers et al., in der bei gesunden ProbandInnen eine exzessive Salzaufnahme zu einer Steigerung des ECW um 20% und des BV um 11% führte, bei PatientInnen mit nephrotischem Syndrom allerdings eine 63% ECW-Zunahme in einem gleichzeitigen BV-Anstieg im geringeren Ausmaß zwischen 4% und 11% resultierte. Auch bei

DialysepatientInnen war das diesbezügliche Verhältnis abweichend. (*Raimann et al., 2008*) (*Geers et al., 1985*)

So kann zusammengefasst werden, dass verschiedene Arbeiten den Nutzen des RBVM durchaus aufzeigen konnten, diese Methode aber nicht als alleiniges Werkzeug, sondern in Kombination mit anderen Verfahren zur Bestimmung des Trockengewichts genutzt werden sollte.

### **1.3.6 Bioimpedanzmessung**

Dieses Verfahren beruht auf den unterschiedlichen elektrischen Eigenschaften von biologischen Geweben, wobei mithilfe eines niedrigen Wechselstroms und der Messung des daraus resultierenden elektrischen Widerstandes auf die Körperzusammensetzung und die Flüssigkeitsräume geschlossen werden kann.

Die Technik erfreut sich einer immer häufigeren klinischen Anwendung, da sie nicht invasiv, sicher, kostengünstig und portabel ist, keine spezielle Benutzerfertigkeit oder PatientInnenkooperation voraussetzt, die Messung schnell funktioniert und die Ergebnisse zuverlässig und gut reproduzierbar sind. (*Lukaski et al., 1985*) (*Raimann et al., 2008*)

#### **1.3.6.1 Historischer Hintergrund**

Im Grunde genommen begann die Geschichte der Bioelektrischen Impedanztechnik bereits im späten 18. Jahrhundert mit dem italienischen Physiker und Mediziner Luigi Aloisius Galvani (1737 – 1798) und dessen Beobachtung des Einflusses des elektrischen Stroms auf Gewebsstrukturen des Frosches. 1871 wurden diese elektrischen Eigenschaften auch von Hermann untersucht und durch seine Beobachtungen konnten diese auch für mehrere Frequenzen und unterschiedliche Gewebe beschrieben werden.

Wirklich konkrete Formen nahmen die Experimente jedoch erst in den 1960er Jahren mit dem französischen Arzt Thomasset an, der überzeugt davon war, dass der elektrische Widerstand den Flüssigkeitsgehalt des menschlichen Körpers widerspiegelt. Er verwendete dafür zwei Nadelelektroden, die er subkutan platzierte und damit die Bioimpedanzwerte messen konnte. Mit dem erstmaligen

Einsatz von vier Oberflächenelektroden legten schließlich Hoffer et al. und der amerikanische Forscher Nyboer um 1970 den Grundstein für die heute bekannte Form der Bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA), da sie mit ihren Arbeiten nachweisen konnten, dass Impedanzwerte in der Tat Rückschlüsse auf unsere Körperzusammensetzung zulassen.

So wurden auch in den 1970er Jahren die ersten BIA-Gesellschaften gegründet, die ersten SF-BIA-Geräte waren kommerziell erhältlich und in den 1990ern kamen die MF-BIA-Geräte hinzu. Damit einhergehend fand der klinische Einsatz dieser Technik im Sinne einer bedside-Methode immer mehr Anklang, da sie die bereits weiter oben beschriebenen Vorteile bietet. (Dörhöfer et al., 2007) (Kyle et al., 2004) (Khalil et al., 2014)

### 1.3.6.2 Physikalische Prinzipien der Bioelektrischen Impedanz

An dieser Stelle seien ausgezeichnete Überblicksarbeiten (Kyle et al., 2004) (Khalil et al., 2014) zu erwähnen, die eine ausführliche Zusammenfassung über das weite Thema der Bioimpedanz bieten:

Die Technologie basiert auf den unterschiedlichen Leitungseigenschaften der verschiedenen Körpergewebe und deren spezifische Reaktion auf elektrische Ströme unterschiedlicher Frequenz. Dabei leitet Gewebe, das aus Wasser und Elektrolyten besteht, besser als Knochen, luftgefüllte Räume und Fett. (Zhu et al., 2006) Das Volumen eines leitenden Gewebes kann so schließlich aus dem jeweiligen elektrischen Widerstand deduziert werden (siehe Gl. 7).

Das zugrundeliegende physikalische Prinzip sei am besten an einem einfachen Beispiel zu verdeutlichen: Der elektrische Widerstand (R) eines homogenen leitenden Materials mit gleichbleibendem Querschnitt, z.B. eines Zylinders (siehe Abb. 7), ist direkt proportional zu dessen Länge (L) und umgekehrt proportional zu dessen Querschnittsfläche (A). Daraus ergibt sich Gl. 5:

$$R = \frac{L}{A} \tag{Gl. 5}$$

Weiters kann das Volumen eines Zylinders aus seiner Länge und Querschnittsfläche folgendermaßen berechnet werden:

$$V = L \times A \quad (\text{Gl. 6})$$

Nach Umformung von Gl. 5 und Einsetzen in Gl. 6 kann das Volumen des Zylinders folglich alleine aus dem elektrischen Widerstand (R) und der Länge (L) berechnet werden:

$$V = \frac{L^2}{R} \quad (\text{Gl. 7})$$

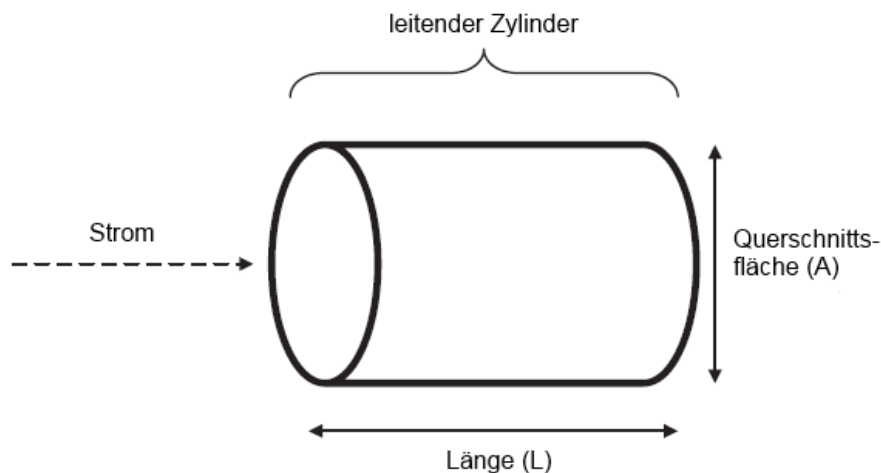


Abb. 7 Schematische Darstellung des Zylindermodells (nach Kyle et al., 2004)

Obwohl aus anatomischer Sicht der Mensch keinem gleichförmigen Zylinder entspricht und auch dessen Leitfähigkeit nicht konstant ist, kann trotzdem eine empirische Beziehung zwischen dem Impedanzquotienten  $L^2/R$  und dem jeweiligen Flüssigkeitsvolumen im Körper hergeleitet werden, welches Elektrolyte enthält und somit den elektrischen Strom leitet. Dabei wird der menschliche Körper messtechnisch in 5 Segmente unterteilt (2 Arme, Torso, 2 Beine), die elektrisch in Serie geschaltet sind.

Aus praktischen Gründen ist es einfacher, anstatt der Leiterlänge (L) (normalerweise von Handgelenk bis Knöchel) die Körpergröße herzunehmen und diese in der Berechnung zu verwenden. Da schließlich das TBF im menschlichen Körper als Nichtleiter angesehen wird, kann somit diese empirische Beziehung letztlich zwischen der FFM und dem Term Körpergröße(Ht)<sup>2</sup>/R beschrieben und

da, wie bereits erwähnt, diese typischerweise zu 73% aus Wasser besteht, konsekutiv auf das Flüssigkeitsvolumen geschlossen werden. (*Dörhöfer et al., 2007*) (*Kyle et al., 2004*) (*Khalil et al., 2014*) (*Kraemer et al., 2006*)

Angesichts der verschiedensten Inhomogenitäten im menschlichen Körper muss der Terminus  $Ht^2/R$  noch um einen geeigneten Koeffizienten, dem spezifischen Widerstandswert  $\rho$  (rho), angepasst werden, um den tatsächlichen Körpergeometrien und Leitfähigkeiten gerecht zu werden. Diese Variable hängt von unterschiedlichen Faktoren ab, darunter auch den anatomischen Gegebenheiten der jeweiligen untersuchten Körpersegmente.

So lautet die umgeformte Gl. 7, erweitert um den spezifischen Widerstandsfaktor  $\rho$ :

$$V = \rho \times \frac{Ht^2}{R} \quad (\text{Gl. 8})$$

Demnach ist auch nachzuvollziehen, dass Messfehler, bzw. Abweichungen auftreten, wenn es zu Änderungen des spezifischen Widerstands des leitfähigen Materials, des Verhältnisses von Körpergröße zu Leiterlänge oder in der Beschaffenheit des Körpers und der jeweiligen Körpersegmente kommt.

Eine weitere Komplexität besteht darin, dass der menschliche Körper zwei Arten von Widerständen bietet, einerseits einen ohmschen Wirkwiderstand (oder Resistanz)  $R$ , andererseits einen kapazitiven Blindwiderstand (oder Reaktanz)  $X_c$ . Die intrazelluläre und extrazelluläre Flüssigkeit wirkt dabei wie ein rein ohmscher Wirkwiderstand  $R$  und die Reaktanz  $X_c$  rührt von den Kondensatoreigenschaften der biologischen Zellmembranen her. (*Kyle et al., 2004*) (*de Lorenzo et al., 1997*)

So kann auch an dieser Stelle auf die Namensgebung dieser Methode eingegangen werden, denn in Kombination ergeben die beiden genannten Widerstände den Wechselstromwiderstand  $Z$ , welcher in der Wechselstromtechnik als (komplexe) Impedanz betitelt wird. So bezeichnen Grimnes et al. die Bioimpedanz als die Fähigkeit von biologischem Gewebe, sich einem elektrischen Stromfluss entgegenzusetzen. (*Grimnes et al., 2008*)

Dabei gibt die Impedanz in der Elektrizitätslehre das Verhältnis von elektrischer Spannung an einem Verbraucher zur aufgenommenen Stromstärke in einem Wechselstromkreis an und ist somit definiert als:

$$\underline{Z} = \frac{U}{I} \quad (\text{Gl. 9})$$

Folglich kann die Impedanz mit dem konstanten Signal eines Wechselstroms durch die Messung des Spannungsabfalls berechnet werden. (*Cha et al., 1995*)

Bei der Messung am Menschen benötigt man hierzu normalerweise 4 Elektroden, zwei am Handgelenk und zwei am Knöchel (siehe Abb. 14, S. 41). Mittels der äußeren Elektroden wird dieser nicht wahrnehmbare Strom (meist 0,8 mA) eingespeist und mithilfe der inneren Elektroden die Spannung gemessen. So hängt die Impedanz schließlich von der Menge und der Verteilung der Flüssigkeit im Körper ab. (*Kraemer et al., 2006*)

Weiterführend repräsentiert in der komplexen Wechselstromrechnung der Blindwiderstand  $X_c$  den Imaginärteil und die Resistanz  $R$  den Realteil der Impedanz und die Unterscheidung und Bestimmung dieser beiden Komponenten der Impedanz wird durch die Messung des Phasenwinkels ermöglicht. Dies soll durch Abb. 8 und die Gleichungen 10, 11 und 12 illustriert und mathematisch dargestellt werden:

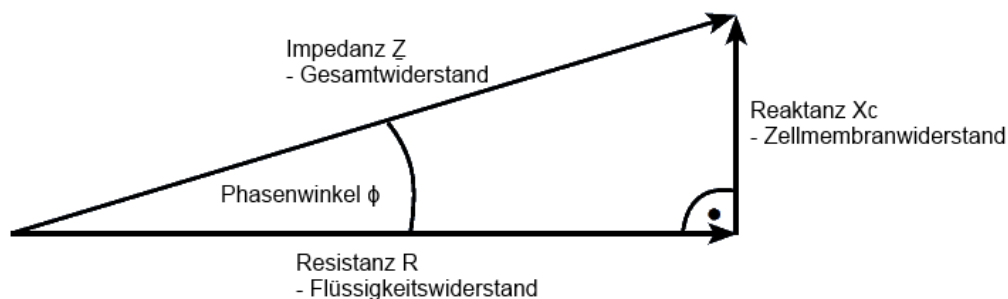


Abb. 8: Darstellung der komplexen Impedanz  $\underline{Z}$  als vektorielle Summe aus Resistanz  $R$  und Reaktanz  $X_c$  (nach *Dörhöfer et al., 2007*)

$$Z = |Z| = \sqrt{R^2 + Xc^2} \quad (\text{Gl. 10})$$

$$R = Z \times \cos\varphi \quad (\text{Gl. 11})$$

$$Xc = Z \times \sin\varphi \quad (\text{Gl. 12})$$

Die Ermittlung des Phasenwinkels ist mittels einer sogenannten phasensensitiven Elektronik, über die die meisten modernen BIA-Geräte verfügen, möglich und beruht darauf, dass durch Kondensatoren im Wechselstromkreis eine frequenzabhängige Phasenverschiebung entsteht, wobei das Strommaximum dem Spannungsmaximum vorausseilt und die zeitliche Verschiebung dieser Größen durch den Phasenwinkel beschrieben wird. (Haas, 2012)

Da jede stoffwechselaktive Zelle im Körper eine Zellmembran besitzt, die aufgrund der elektrisch geladenen Lipid-Doppelschicht wie ein Kondensator aufgebaut ist, verhalten sich die Zellen in einem Wechselstromfeld wie kleine Kugulkondensatoren. Da Wechselstrom sinusförmig ist, wird diese Phasenverschiebung in Grad gemessen und als Phasenwinkel  $\varphi$  (phi) bezeichnet. Die Entwicklung dieser phasensensitiven Messung war ein weiteres bedeutendes Ereignis in der Geschichte der BIA, denn diese erlaubte zusätzlich zum TBW auch Rückschlüsse auf die Zellmasse BCM des menschlichen Körpers.

Bildlich gesprochen haben gesunde, pralle Zellen mit stabilem Membranpotenzial einen hohen Phasenwinkel, während andererseits geschädigte, quasi „welke“ Zellen einen dementsprechend niedrigeren Phasenwinkel offenbaren (vgl. Abb. 9 und 10). (Dörhöfer et al., 2007)

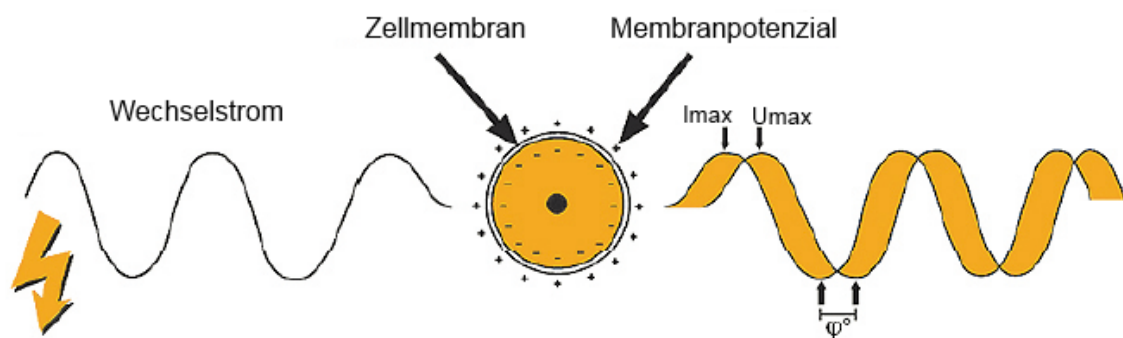


Abb. 9: intakte Zelle mit hoher Membranintegrität – hoher Phasenwinkel (Maximalstrom  $I_{max}$  eilt Maximalspannung  $U_{max}$  voraus) (nach Dörhöfer et al., 2007)

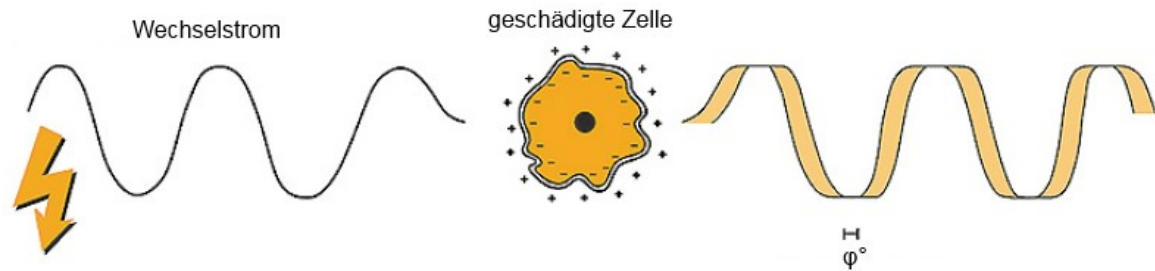


Abb. 10: geschädigte, „welke“ Zelle mit folglich niedrigerem Phasenwinkel (nach Dörhöfer et al., 2007)

Dieser Phasenwinkel lässt sich bei einer Frequenz von ca. 50 kHz am besten und aussagekräftigsten bestimmen. (de Lorenzo et al., 1997)

So würde theoretisch eine reine Zellmembranmasse einen Winkel von  $90^\circ$  haben, reines Elektrolytwasser einen Phasenwinkel von  $0^\circ$ , da hier die Zellmembranen fehlen und somit keine Phasenverschiebung stattfindet. So verhält sich der Phasenwinkel direkt proportional zur Körperzellmasse, bzw. zur Gesamtoberfläche und zum elektrischen Potenzial der darin enthaltenen Membranen. Im Gegensatz dazu sind Fettzellen als reine Speicherzellen kaum stoffwechselaktiv, haben ein nur minimales Membranpotenzial und werden deshalb durch die phasensensitive Elektronik nicht erfasst. Der Vorteil der direkten Messung des Phasenwinkels ist, dass dadurch dieser weniger von messtechnischen Problemen oder anderen Fehlerquellen beeinflusst wird. So lässt dieser zusammenfassend Aussagen über den allgemeinen Gesundheitszustand des Organismus zu und fungiert dabei auch als indirektes Maß für den Ernährungszustand. (Dörhöfer et al., 2007) (Kotanko et al., 2008)

Aufgrund dessen, dass der menschliche Körper als eine Ansammlung von ohmschen und kapazitiven Widerständen betrachtet werden kann, wurden auch einige elektrische Stromkreismodelle erprobt, um das Verhalten von biologischem Gewebe im Wechselstromkreis in vivo zu beschreiben. In dieser Hinsicht hat sich jenes allgemein übliche Modell etabliert, in dem die Resistanz der extrazellulären Flüssigkeit ( $R_{ECW}$ ) parallel zu einem zweiten Arm angeordnet ist, der wiederum aus der in Serie geschalteten Resistanz der intrazellulären Flüssigkeit ( $R_{ICW}$ ) und Reaktanz der Zellmembranen ( $X_c$ ) besteht:

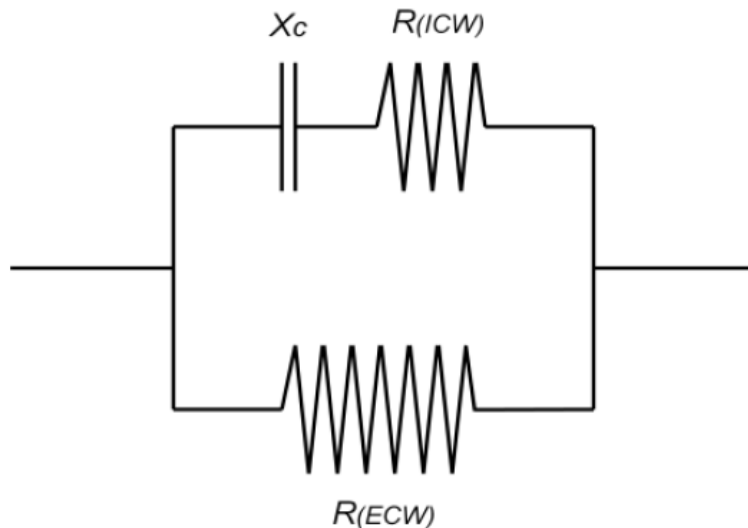


Abb. 11: das Stromkreismodell nach Fricke wird zumeist angewandt, um den Stromfluss durch biologisches Gewebe zu beschreiben (nach Kyle et al., 2004)

Um nun die unterschiedlichen Flüssigkeitsräume zu erheben, wird der Umstand genutzt, dass die Ausbreitung von Wechselstrom in biologischen Strukturen allgemein frequenzabhängig ist. Bei sehr niedrigen Frequenzen ( $< 5$  kHz) verhält sich die Zellmembran wie ein Isolator und erlaubt es dem Wechselstrom nicht, in die Zelle einzudringen, sodass der Strom vorrangig „außen herum“ durch das ECW fließt. Daher kann mit diesen geringen Frequenzen selektiv die extrazelluläre Flüssigkeit bestimmt werden. Mit steigender Frequenz nimmt der kapazitive Widerstand der Zellmembran bis zu einem Maximum bei ca. 50 kHz zu und sinkt danach bei weiterer Frequenzerhöhung wieder ab. Diese Beziehung des frequenzabhängigen Widerstandsverhaltens wurde von den Brüdern Cole 1941 beschrieben (Cole et al., 1941) und das graphische Verhältnis von Resistanz, Reaktanz, Impedanz und dem Phasenwinkel in Abhängigkeit der angelegten Frequenz als Cole-Cole-Plot oder -Diagramm bezeichnet (siehe Abb. 13). So ist es bei sehr hohen Frequenzen möglich ( $> 100$  kHz), dass der Strom in die Zellen eindringt und somit zusätzlich zum ECW auch durch das ICW fließt. Folglich reflektiert der bei hohen Frequenzen gemessene Widerstand das TBW. (Hoenich et al. 2003) (Fenech et al., 2001) (Kyle et al., 2004) (Dörhöfer et al., 2007)

Bei 50 kHz durchläuft der Strom sowohl die extra-, als auch die intrazelluläre Flüssigkeit, in welchem Verhältnis er dies tut, ist jedoch unterschiedlich und hängt vom jeweiligen Gewebe ab. (Kyle et al., 2004)

Abb. 12 und 13 sollen die eben erwähnten Umstände grafisch veranschaulichen:

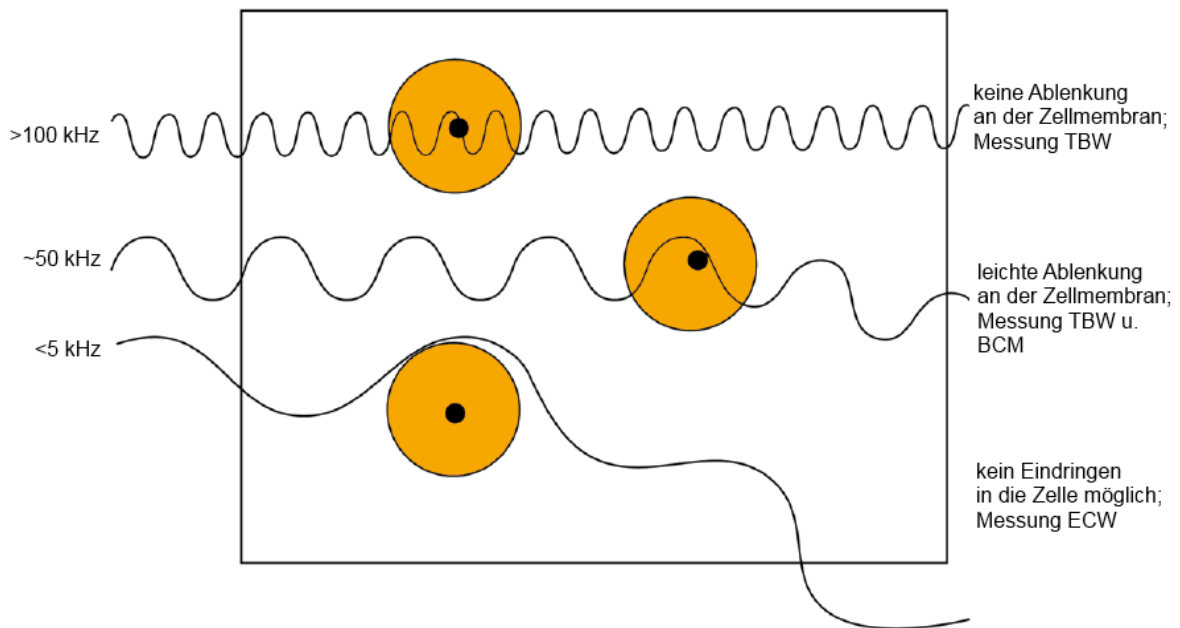


Abb. 12: die Leitungswege von Wechselstrom bei verschiedenen Frequenzen in biologischen Geweben (nach Dörhöfer et al., 2007)

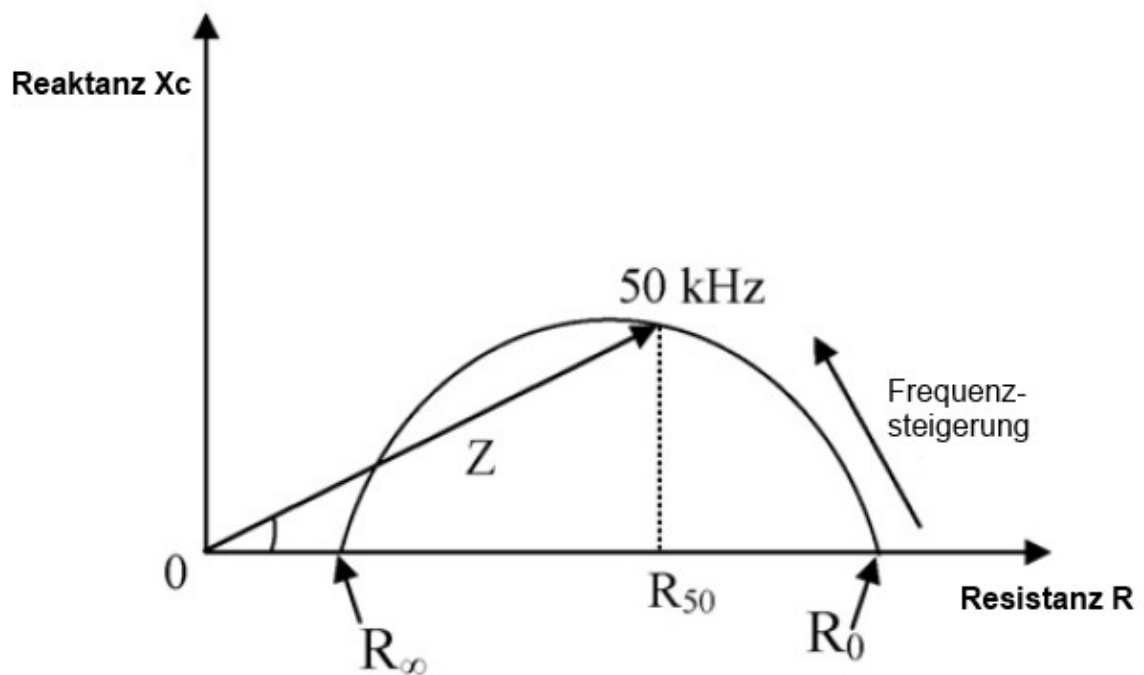


Abb. 13: Cole-Cole-Plot: Verhältnis von Impedanz  $Z$ , Resistanz  $R$ , Reaktanz  $X_c$  und dem Phasenwinkel in Abhängigkeit der Frequenz;  $R_0$  und  $R_\infty$  als extrapolierte Resistenzen bei null, bzw. unendlicher Frequenz (nach Jaffrin et al., 2008)

### 1.3.6.3 Methoden der Bioimpedanztechnik

#### 1.3.6.3.1 *Single-Frequenz Bioimpedanzanalyse (SF-BIA)*

Bei dieser Methode handelt es sich um die am weitesten verbreitete und am besten untersuchte Technik der Bioimpedanzanalyse. Dabei wird der Strom mit einer vorab definierten Frequenz, zumeist 50 kHz, in den Körper eingeleitet und unter Verwendung von linearen Regressionsmodellen auf das TBW, bzw. die FFM rückgeschlossen, da sich die gemessene Impedanz invers proportional zur leitenden Flüssigkeit verhält. (*Ward et al., 2007*)

Schon 1969 verwendeten Hoffer und KollegInnen diese Methodik, um das TBW zu messen (*Hoffer et al., 1969*), und so zeigte sich in deren und anderen Studien (*Lukaski et al., 1985*) (*Kushner et al., 1986*), dass der Terminus  $H^2/Z$  bei einer Frequenz von 50 kHz in der Tat die beste Korrelation mit der Ganzkörperflüssigkeit liefert. Basierend auf diesem Prinzip wurden im Laufe der Jahrzehnte mithilfe von Dilutionstechniken oder DXA-Einsatz als Goldstandardreferenzmethoden multiple Vorhersagegleichungen entwickelt, wobei diese mithilfe von geschlechtsspezifischen Variablen und anthropometrischen Parametern modifiziert und erweitert wurden. Eine ausführliche Auflistung dieser Gleichungen bietet die Arbeit von Kyle und KollegInnen (*Kyle et al., 2004*).

Auch Chertow et al. konnten in ihrer Arbeit mithilfe der SF-BIA eine starke Korrelation zwischen TBW und dem Resultat aus der Deuterium-Dilution aufzeigen ( $r = 0,96$ ). (*Chertow et al., 1995*)

Der große Nachteil dieser Methode liegt darin, dass sie nur Abschätzungen und Informationen über das gesamte Körperwasser liefert, zwischen Extrazellulär- und Intrazellulärraum jedoch nicht unterscheiden kann und somit Veränderungen und Verschiebungen zwischen ECW und ICW nicht detektiert. (*Jaeger et al., 1999*)

Zudem wird während einer Messung nicht das gesamte ICW erfasst, da der Strom mit einer Frequenz von 50 kHz nicht vollständig in die Zelle eindringt. Die Bestimmung des TBW ist dennoch möglich, da es eine enge Beziehung zwischen ECW und TBW gibt, sodass das Verhältnis ECW/TBW bei Gesunden in engen Grenzen geregelt ist und nicht zu weit variiert. Folglich ist die SF-BIA-Technik bei Personen mit abweichendem ECW/TBW-Verhältnis, wie etwa bei DialysepatientInnen, nicht mehr zuverlässig. (*Jaffrin et al., 2008*)

So ist die TBW-Schätzung immer abhängig von der jeweiligen Vorhersagegleichung, die zur Berechnung verwendet wurde. Da aber die meisten Algorithmen anhand eines gesunden Probandenkollektivs mit einer intakten und dementsprechend straff geregelten Homöostase entwickelt wurden, sind die Ergebnisse bei PatientInnen mit verändertem Wasserhaushalt sehr kritisch zu bewerten. So ist auch anzunehmen, dass die mit den populationsspezifischen Gleichungen einhergehenden Abweichungen für die individuelle Betrachtung des/der Einzelnen im klinischen Alltag zu groß sein könnten. (Kyle et al., 2004) (Deurenberg, 1996) (Piccoli, 2014)

Diesbezüglich wurden vor allem in den letzten Jahren mehrere Arbeiten publiziert, in denen Vorhersagegleichungen bei DialysepatientInnen entwickelt und diese erfolgreich validiert wurden. (Dou et al., 2011) (Basile et al., 2007)

Jian et al. verglichen diese Gleichungen anhand ihrer DialysepatientInnenkohorte und stellten fest, dass jene von Basile et al. am ehesten mit dem klinisch bestimmten DW übereinstimmt ( $63,1 \pm 16,1$  kg vs.  $63,2 \pm 17,2$  kg) und das Berechnungsmodell von Dou et al. das DW signifikant unterschätzte ( $62,0 \pm 16,1$  kg vs.  $63,1 \pm 16,1$  kg). (Jian et al., 2014)

Die Schwierigkeiten der Validierung der BIA für verschiedene Alters- und Ethniengruppen, sowie für unterschiedliche Gesundheitszustände mit abnormem Flüssigkeitshaushalt resultierten somit in einer Unzahl an Vorhersagegleichungen, die bei einer klinischen Anwendung eher verwirren als helfen. (Kyle et al., 2004)

Darüber hinaus weisen Kyle et al. auch auf die elementare Bedeutung von standardisierten Bedingungen während einer Messung hin, beeinflussen doch dabei die Körperposition, eine vorherige Aktivität, eine rezente Nahrungszufuhr bis hin zur Hauttemperatur die Messergebnisse. (Kyle et al., 2004b) (Kushner et al., 1996)

Erwähnenswert ist an dieser Stelle auch die Arbeit von Pichler et al., die erkennen lässt, dass zur Berechnung des TBW die anthropometrischen Daten den größten Einfluss haben, wohingegen die Impedanzwerte nur marginal beitragen. (Pichler et al., 2013)

### **1.3.6.3.2 Multi-Frequenz Bioimpedanzanalyse (MF-BIA)**

Auf demselben Prinzip wie die SF-BIA basierend benützt die MF-BIA, wie der Name bereits vermuten lässt, die Impedanzwerte von multiplen Frequenzen (0, 1, 5, 50, 100, 200, 500 kHz) um die FFM, das TBW, ICW und ECW zu ermitteln. Dabei konnte jedoch von Hannan et al. eine schlechte Reproduzierbarkeit bei Frequenzen < 5 kHz und > 200 kHz festgestellt werden, wobei vor allem die Reaktanzwerte bei niedrigen Frequenzen sehr stark fluktuierten. (Hannan et al., 1995)

Lt. Segal et al. und Cha et al. lässt sich das ECW am besten mit einer Frequenz von 5 kHz, das TBW mit einer Frequenz von 100 kHz bestimmen. (Segal et al., 1991) (Cha et al., 1995)

Patel et al. verglichen in ihrer Arbeit die Bestimmung von TBW und ECW an chirurgischen PatientInnen mithilfe von SF-BIA und MF-BIA und fanden dabei heraus, dass die SF-BIA genauer und weniger verzerrt bei der Ermittlung des TBW war, wohingegen die MF-BIA exaktere Ergebnisse hinsichtlich des ECW lieferte. (Patel et al., 1996)

Widersprüchlich dazu zeigte sich in einer 2 Jahre zuvor durchgeführten Studie von ebengenanntem Erstautor kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen SF-BIA und MF-BIA bei der Bestimmung von TBW, dabei erachteten die Verfasser die MF-BIA-Methode als weniger verzerrt. (Patel et al., 1994)

Demgegenüber führten Martinoli und KollegInnen 2003 eine Meta-Analyse durch und untersuchten 16 Arbeiten, in denen die Ganzkörperflüssigkeit anhand BIA-Methoden bestimmt wurde. Sie stellten fest, dass die SF-BIA das TBW signifikant überschätzte, was jedoch bei der MF-BIA nicht der Fall war. (Martinoli et al., 2003)

Bezüglich der Fähigkeit der MF-BIA, um über- oder dehydrierte PatientInnen mit einer einmaligen Messung zu detektieren, zeigte die Untersuchung von Olde Rikkert und KollegInnen eine niedrige Sensitivität von 17%, bzw. 14%. Dahingegen spiegelten sich die therapeutisch induzierten Flüssigkeitsveränderungen mit gegenläufigen Impedanzveränderungen bei wiederholten Messungen wider. (Olde Rikkert et al., 1997)

Hinsichtlich DialysepatientInnen zeigte die Arbeit von Donadio et al. gute Ergebnisse in Bezug auf die Schätzung der Körperzusammensetzung, sowohl für die SF-BIA als auch für die MF-BIA, die Flüssigkeitsräume wurden in dieser Veröffentlichung aber nicht explizit untersucht. (*Donadio et al., 2008*)

Van de Kerkhof et al. definierten in ihrer Arbeit Grenzwerte für das ECW aus MF-BIA-Messungen, genormt auf Körpergewicht, bzw. auf Körpergröße, um eine Hypervolämie bei HD-PatientInnen diagnostizieren zu können. Diesbezüglich waren 26 (Sensitivität 76%) respektive 29 (Sensitivität 86%) von 34 überwässerten ProbandInnen über den jeweiligen Schwellenwerten und konnten somit erfolgreich detektiert werden. (*van de Kerkhof et al., 2004*)

#### **1.3.6.3.3 Bioimpedanzspektroskopie (BIS)**

Die BIS-Methode verwendet ein ganzes Frequenzspektrum, um das TBW, ECW und ICW zu schätzen. Der Unterschied zur BIA ist, dass hierbei keine empirischen linearen Regressionsmodelle angewendet werden, sondern ein mathematisches Modell (das bereits erwähnte Cole-Modell) und Mischgleichungen (die sog. Hanai-Formeln). Wie bereits auf S. 33 erwähnt fließt Wechselstrom niedriger Frequenz fast ausschließlich durch den Extrazellulärraum, während Strom hoher Frequenz in die Zellen eindringen kann und somit auch den Intrazellulärraum durchdringt. Diesbezüglich würde idealerweise eine Frequenz von null den genauesten Widerstandswert des ECW darstellen ( $R_0$ ), umgekehrt eine quasi unendlich hohe Frequenz den Widerstand von ECW und ICW gemeinsam, sprich TBW, am besten repräsentieren ( $R_\infty$ ). Da man diese beiden Werte aber aus technischen Gründen der Oberflächenelektroden und aufgrund von Relaxationsphänomenen in biologischen Geweben nicht direkt bestimmen kann, nutzt man dafür das Cole-Modell. Dabei werden die Widerstandswerte aus einem weiten Frequenzband (5 – 1000 kHz) auf einem Resistanz/Reaktanz-Diagramm aufgetragen, was einen Halbkreis zur Folge hat (siehe Abb. 13). Aus diesem lassen sich dann  $R_0$  und  $R_\infty$  computergestützt extrapolieren. (*Jaffrin et al., 2008*) (*Kotanko et al., 2008*) (*de Lorenzo et al., 1997*) (*Khalil et al., 2014*)

Darüber hinaus wird bei der BIS-Methode mittels der Hanai-Misch-Theorie auch auf das Vorhandensein von nicht-leitenden Bestandteilen im ECW und ICW eingegangen und in die Berechnung miteinbezogen. (*Jaffrin et al., 2008*)

Weiters wird der menschliche Körper näherungsweise als Summe von 5 Zylindern angesehen, wobei der Form und Geometrie mittels eines Formfaktors  $K_b$ , der sich aus der Länge und dem Umfang der einzelnen Segmente berechnet, Rechnung getragen wird. Van Loan et al. postulierten einen Wert von 4,3 für  $K_b$ , den sie aus statistisch-anatomischen Messungen erhielten. (*Van Loan et al., 1993*)

Dadurch können dann die einzelnen Flüssigkeitsräume, ausgehend von der Gleichung

$$R = \frac{K_b \rho H^2}{V_b} \quad (\text{Gl. 13})$$

berechnet werden, wobei ich für die weiteren Schritte auf die Arbeit von Jaffrin et al. (*Jaffrin et al., 2008*) verweise.

Studien haben gezeigt, dass die BIS eine valide Methode zur Bestimmung von TBW und ECW bei gesunden normalgewichtigen ProbandInnen darstellt. (*van Marken Lichtenbelt et al., 1994*) (*Moissl et al., 2006*)

Demgegenüber untersuchten Cox-Reijven und Soeters die Auswirkung von Übergewicht auf die Genauigkeit der Messergebnisse von TBW und ECW und fanden heraus, dass der Vorhersagefehler für beide Flüssigkeitsräume mit dem BMI korrelierte und somit die Messpräzision mit dem Ausmaß der Adipositas abnimmt. (*Cox-Reijven et al., 2000*)

Ähnliche Ergebnisse lieferte die Arbeit von Moissl und KollegInnen, die darauf hindeuteten, dass der BMI Einfluss auf die Messergebnisse hat. So schlugen sie zwei neue Formeln für die Bestimmung von ECW und ICW vor, in denen der jeweilige BMI berücksichtigt wird. Mit dieser neuen Berechnungsgrundlage konnten sie die Messgenauigkeit deutlich verbessern, v.a. bei den ProbandInnen mit extremen BMI-Werten. (*Moissl et al., 2006*)

Umstritten bleibt der Einsatz der BIS-Methode bei HD-PatientInnen, um die Flüssigkeitsräume zu bestimmen und eine eventuelle Flüssigkeitsüberladung zu detektieren. Während in manchen Studien (*Kouw et al., 1992*) (*de Vries et al., 1993*) (*Ho et al., 1994*) (*Katzarski et al., 1996*) (*Moissl et al., 2006*) (*Wabel et al., 2007*) (*Passauer et al., 2007*) positive Schlussfolgerungen gezogen werden konnten, zeigten andere (*Cox-Reijven et al., 2001*) (*Raimann et al., 2014*) jedoch unbefriedigende Ergebnisse mit schlechten Übereinstimmung von BIS und Dilutionstechnik respektive relativ weiter Schwankungsbreite.

Grundlegendes Problem bei dieser Methode ist die genau Bestimmung der Konstanten, die in das mathematische Modell integriert werden, v.a. der spezifischen Widerstandsvariable  $\rho$  für ECW und ICW. Diesbezüglich sind die publizierten Werte in der Literatur in weitem Ausmaß diskrepant (*Kyle et al., 2004*), mitunter auch deswegen, weil diese Konstanten größtenteils von nicht-urämischen PatientInnen abgeleitet wurden. (*Jaeger et al., 1999*)

So beschreiben Ward et al. selbst in der Normalbevölkerung physiologisch weit divergierende Werte. (*Ward et al., 1998*)

Demgemäß wird auch die Überlegenheit der BIS über die BIA kontroversiell diskutiert, wurden doch im Laufe der Jahre Arbeiten publiziert, die eine Verbesserung der BIS-Methode (*Cox-Reijven et al., 2000*) (*Earthman et al., 2000*), keine Verbesserung (*Ho et al., 1994*) (*Baarends et al., 2000*) (*Raimann et al., 2014*) und sogar eine Verschlechterung (*Hannan et al., 1998*) (*Gudivaka et al., 1999*) hinsichtlich der Genauigkeit gegenüber der BIA-Methode anzeigten.

Das volle Potenzial dieser Technik kann dementsprechend nur dann ausgeschöpft werden, wenn das zugrundeliegende Berechnungsmodell an die jeweilige PatientInnen-Zielgruppe angepasst und feinjustiert wurde und ein gültiges Flüssigkeitsverteilungsmodell vorliegt. (*Scharfetter et al., 1997*) (*Kyle et al., 2004*)

Die elementare Problematik an all diesen beschriebenen Ganzkörper-Methoden ist die zugrundeliegende Annahme, dass der Körper als nur ein homogener Zylinder angesehen wird, da die Ganzkörpermessung zwischen den in Serie geschalteten Segmenten nicht differenzieren kann (siehe Abb. 14), eine mitunter allzu starke Vereinfachung. (*Charra, 2007*)

So tragen zur Berechnung der Impedanz zu ca. 90% die Extremitäten bei, wohingegen der Rumpf mit seiner großen Querschnittsfläche <10% der Ganzkörperimpedanz repräsentiert, obwohl er ca. 50% der Körpermasse ausmacht. So haben lokale Veränderungen in den Extremitäten, so wie etwa Arm- oder Beinödeme, einen signifikanten Einfluss auf die Impedanzmessung, während regionale Flüssigkeitsansammlungen im Rumpfbereich nicht adäquat abgebildet und dementsprechend unterschätzt werden. (Kyle et al., 2004) (Kushner et al., 1996)

Um nun ein besseres und genaueres Abbild des Körpers zu bekommen, wurde die segmentale Bioimpedanzmessung eingeführt.

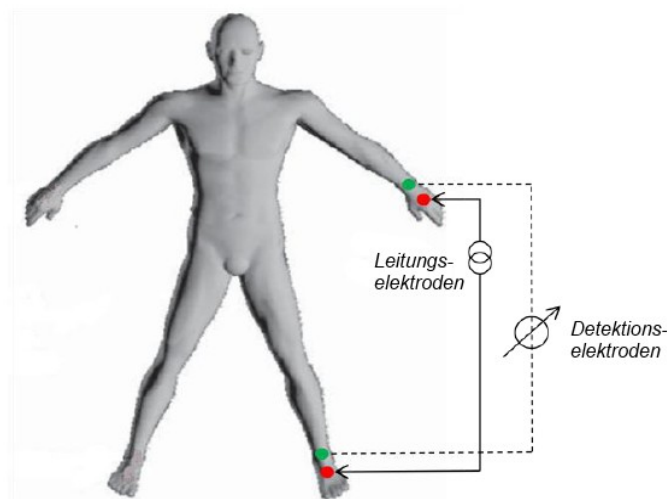


Abb. 14: Standardelektrodenpositionen der „Vier-Elektroden-Methode“ an den dorsalen Seiten des Hand- und Sprunggelenks; Anwendung bei Ganzkörper(WB)-BIA und -BIS. (nach Kyle et al., 2004)

#### **1.3.6.3.4 Segmentale Bioimpedanzmessung**

Für diese Technik sind zusätzliche Elektroden erforderlich, um die gewünschten Segmente separat messen und untersuchen zu können. Dadurch soll erreicht werden, dass das Verhältnis von Körperstamm zu den Extremitäten besser repräsentiert wird. In Bezug auf die Anzahl und die jeweilige Positionierung der verschiedenen Elektroden gibt es unterschiedliche Vorschläge und Protokolle (Scheltinga et al., 1992) (Organ et al., 1994) (Zhu et al., 1999), sodass sich standardisierte Elektrodenpositionen bis dato noch nicht etabliert haben. Zumeist wird so der Körper in fünf kleinere Zylinder unterteilt (zwei Arme, zwei Beine, ein Torso) und nicht mehr, wie es bei der Ganzkörpermessung der Fall ist, als ein

großer Zylinder gesehen. Die Körperteile, die außerhalb des Stromfeldes liegen, sprich Kopf, Hände und Füße, sind aber auch hier von der Messung ausgeschlossen.

Schon 1988 zeigten Baumgartner et al., dass eine segmentale Messung den Zusammenhang zwischen bioelektrischer Impedanz und der Körperzusammensetzung besser verdeutlicht als die Ganzkörpermessung und somit auch das Verständnis darüber verbessert. (*Baumgartner et al., 1988*)

Dementsprechend konnte die segmentale Bioimpedanzanalyse (S-BIA) in einer anderen Studie die Skelettmuskelmasse bei 30 Probanden genauer schätzen als die WB-BIA. (*Tanaka et al., 2007*)

So konnte auch das ECW mit dem gleichzeitigem Einfluss von Lageänderungen mittels einer segmentalen BIS (S-BIS) besser detektiert werden als mit der WB-BIS (*Thomas et al., 1998*) und auch das TBW mithilfe einer S-BIA, zwar in einem nur geringen Ausmaß, aber dennoch genauer geschätzt werden im Vergleich zur Ganzkörpermethode. (*Thomas et al., 2003*)

Auch bei DialysepatientInnen stellte sich heraus, dass die segmentale Bioimpedanzmessung die Veränderungen im ECW während der Dialysesitzung gänzlich identifizieren konnte, wobei im Gegensatz dazu die Handgelenk-zu-Fuß-Messung schlechtere Schätzungen lieferte. (*Zhu et al., 1999*)

Eine Verbesserung der üblichen S-BIS-Methode dokumentierten Zhu et al. 2006, indem sie zur Berechnung der segmentalen Flüssigkeitsräume segment-spezifische Widerstandswerte  $\rho$  verwendeten und auch die zuvor vernachlässigten Körperteile (Kopf, Hände, Füße) in ihre Berechnung mit einfließen ließen. (*Zhu et al., 2006*)

## **1.4 Folgen inadäquaten Flüssigkeitsentzugs**

Aufgrund der Unschärfe der klinischen Evaluierung tritt eine chronische subklinische Flüssigkeitsüberladung mit all seinen Folgen bei DialysepatientInnen sehr häufig auf. So zeigte die Arbeit von Wabel et al., dass 25% der 500 Untersuchten eine Flüssigkeitsexpansion im Extrazellulärraum > 2,5 l prädialytisch aufwiesen. (Wabel et al., 2008)

Verschiedene Arbeiten lassen darauf schließen, dass diese Volumenexpansion assoziiert ist mit art. Hypertonie, zunehmende Arteriensteifigkeit, linksventrikulärer Hypertrophie, Herzinsuffizienz und schließlich mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität, welche bei HD-PatientInnen 10-30x größer ist als in der Normalbevölkerung. (Tonelli et al., 2006) (Wizemann et al., 2009) (Kalantar-Zadeh et al., 2009) (Sarnak et al., 2003) (Foley et al., 1998) (Ozkahya et al., 2006)

Auf der anderen Seite resultiert eine exzessive Ultrafiltration in einer Volumendepletion, welche in weiterer Folge zu häufigen Episoden von intradialytischer Hypotonie, postdialytische Müdigkeit, Schwäche, Unwohlsein und einer erhöhten Sturzneigung und Thrombosen führen kann. Darüber hinaus könnte eine episodische, bzw. langfristige Minderperfusion des Gehirns verantwortlich sein für eine Degeneration des Marklagers, einer subtilen Demenz oder einer Depressio. Dementsprechend kann auch eine gastrointestinale Ischämie schwerwiegende Komplikationen mit sich bringen und ein straffes UF-Regime auch die Abnahme der Restharnausscheidung beschleunigen. (Daugirdas, 2013)

So gelten zusammenfassend eine Flüssigkeitsüberladung, bzw. eine Volumendepletion als wichtigste modifizierbare Risikofaktoren hinsichtlich der Morbidität und Mortalität von HD-PatientInnen, woraus geschlossen werden kann, dass das Hauptaugenmerk beim Flüssigkeitsmanagement dieser PatientInnengruppe in der Gratwanderung zwischen diesen beiden zu vermeidenden Zuständen liegen soll. (Wabel et al., 2009) Dass dies mit dem Einsatz der Bioimpedanz-Methoden gelingen kann, konnte schon in einigen Untersuchungen nachgewiesen werden. (Machek et al., 2010) (Moissl et al., 2013) (Hur et al., 2013)

## **1.5 Fragestellung der Arbeit und Hypothesen**

Primäres Ziel der gegenwärtigen Arbeit ist es zu untersuchen, ob und wie genau sich der Flüssigkeitsentzug (Ultrafiltration) bis zum klinisch festgelegten Trockengewicht während einer Dialysesitzung anhand segmentaler Bioimpedanzdaten schätzen lässt. Diesbezüglich wird von der Hypothese ausgegangen, dass mithilfe der segmentalen Bioimpedanzanalyse (S-BIA) eine präzisere Schätzung des Ultrafiltrationsvolumens als mit der Ganzkörpermethode (WB-BIA) möglich ist. Dafür werden mit den Daten der Erstmessung Regressionsgleichungen erstellt und diese für die Vorhersage des 2. UFV verwendet. Obwohl eine Schätzung des UFV in erster Linie keinen klinischen Nutzen hat, da dieser Wert durch das Dialysegerät, bzw. die Gewichtsdifferenz abgeleitet werden kann, wird es dennoch in dieser Untersuchung dazu genutzt, um Informationen bezüglich Präzision und Potenzial zweier Herangehensweisen (S-BIA vs. WB-BIA) zur Detektion von Flüssigkeitsverschiebungen unter Dialysebedingungen zu erhalten.

Ferner wird die Reproduzierbarkeit der Bioimpedanzdaten bei DialysepatientInnen evaluiert.

Weiters soll die Validität bereits publizierter Vorhersagegleichungen überprüft werden, um so Informationen über die Verwertbarkeit dieser Formeln unter Dialysebedingungen bei den hier untersuchten DialysepatientInnen, bzw. beim Einsatz des Impedanzmessgeräts Impedimed Imp SFB7 zu erhalten.

Darüber hinaus soll analysiert werden, ob mithilfe der segmentalen Bioimpedanzdaten Aussagen getroffen werden können, in welchen Körperkompartimenten, bzw. in welchen Flüssigkeitsräumen es die größten Flüssigkeitsverschiebungen während der Ultrafiltration gibt.

Diese Fragestellungen sind insofern interessant, da es, soweit bekannt, keine Arbeit gibt, bei der das SFB7-Gerät an DialysepatientInnen hinsichtlich Ultrafiltrationsvolumenschätzung angewendet wurde und dementsprechend Informationen darüber liefern soll, inwiefern sich dynamische Prozesse im

Flüssigkeitshaushalt des Körpers mittels segmentaler und Ganzkörperimpedanzdaten nachvollziehen lassen. Dies soll schlussendlich dazu beitragen, dass die Bioimpedanzmethode in Zukunft als praktikables Hilfsmittel zur Trockengewichtsbestimmung klinische Anwendung findet.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Material und Geräte

#### 2.1.1 Bioimpedanzspektroskopie Messgerät

Marke: ImpediMed

Modell: Imp SFB7

CE Nummer: 0120



Abb. 15: BIS-Messgerät Impedimed Imp SFB 7; (*ImpediMed, 2015*)

Das ImpediMed Imp SFB7 ist ein Ein-Kanal, vierpoliges Bioimpedanzspektroskopie-Gerät, das 256 diskrete Frequenzen zwischen 4 kHz und 1000 kHz für die Ermittlung der Körperzusammensetzung von Gesunden messen kann. Das Gerät bedient sich dabei dem Cole-Modell und den Hanai-Misch-Formeln, um das TBW, ECW und ICW aus den Impedanzdaten zu bestimmen. FFM und FM können darauffolgend berechnet werden.

Dieses Messinstrument ist darüber hinaus tragbar, verfügt über einen Touchscreen und bietet vollen Zugang zu allen Rohdaten. (*ImpediMed, 2015*)

## **2.2 Probandengut**

In dieser Arbeit wird mit anonymisierten Daten gearbeitet, die im Zuge einer klinischen Studie namens „Diagnose des Hydrierungszustandes und Festlegung des Trockengewichtes bei Dialysepatienten mit Hilfe der Bioimpedanz“ erhoben wurden. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz begutachtet, als unbedenklich eingestuft und genehmigt.

Dabei wurden nach schriftlicher und mündlicher Aufklärung sowie Erteilung ihrer Einwilligung insgesamt 20 klinisch stabile PatientInnen mit dialysepflichtigem chronischem Nierenversagen, darunter 12 Männer und 8 Frauen, an der Dialysestation des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder Marschallgasse in Graz rekrutiert.

## **2.3 Studienprotokoll und Parameter**

Die Datenerhebung wurde während des üblichen Behandlungsschemas der DialysepatientInnen an der Dialysestation im Krankenhaus der BHB Marschallgasse zwischen 23.07.2012 und 04.08.2012 durchgeführt, wobei im Abstand von ca. einer Woche 2 Messungen erfolgten. Bei der ersten Messung wurden einmalig das Alter, die Körpergröße, die Längen und Umfänge der verschiedenen Körpersegmente mittels flexiblem Maßband bis zu 0,1 cm genau dokumentiert, jeweils vor und nach der Dialysebehandlung das Körpergewicht mithilfe einer digitalen Waage bis zu 0,1 kg Genauigkeit gemessen und sowohl eine segmentale, als auch eine Ganzkörper-Bioimpedanzspektroskopie mit dem Gerät Impedimed Imp SFB7 durchgeführt. Die zweite Messung setzte sich aus der Feststellung des Körpergewichts und der S-BIS und WB-BIS, wiederum jeweils vor und nach der Therapie, zusammen.

Das Ultrafiltrationsvolumen ergibt sich als Differenz des Körpergewichts vor und nach der Dialysebehandlung.

### **2.3.1 Methodik der Bioimpedanzmessung**

Bei den StudienprobandInnen wurden die Impedanz-, Resistanz- und Reaktanzwerte sowie der Phasenwinkel bei den diskreten Frequenz 5 kHz, 50 kHz, 101 kHz, 199 kHz und 403 kHz ermittelt, wobei für die Untersuchung folgende Elektrodenpositionen, wie in den schematischen Abbildungen 16 bis 24 ersichtlich, gewählt wurden:

An der dorsalen Seite des Halses (vier Elektroden; je zwei kranial und zwei kaudal); insgesamt sechs Elektroden an der Brustwand: eine Elektrode im 5. Intercostalraum (ICR) in der Medioclavicularlinie, eine weitere auf derselben Höhe auf Position der vorderen und eine auf Position der hinteren Axillarlinie. Diese Platzierung erfolgte sowohl auf der rechten als auch auf der linken Seite (vergleichbar mit einer EKG Schreibung); Die weiteren Elektroden waren an beiden Oberschenkeln auf Höhe Leistenband positioniert. Im unteren Drittel der Unterschenkel beidseits kamen je zwei Elektroden (die roten Elektroden distal für die Stromeinleitung, die grünen Elektroden proximal davon für die Spannungsmessung). Am unteren Drittel des shuntfreien Armes wurden ebenfalls je eine Spot-Elektrode zur Stromeinleitung (rot) und zur Spannungsmessung (grün) angebracht. Die Ein-, bzw. Ausleitung des Stroms erfolgte an den zwei kranialen Halselektroden, der distalen Armelektrode und an den distalen Unterschenkelelektroden, die Erhebung der Impedanzwerte wurde an den grün markierten Punkten durchgeführt. Durch Umstecken der Elektroden war somit die Vermessung verschiedener Segmente möglich: Thorax beidseits, Thorax linke Seite, Thorax rechte Seite, Abdomen beidseits, Abdomen links, Bein rechts, Bein links, Ganzkörper und derjenige Arm, welcher keine arterio-venöse Fistel aufwies.

Die Impedanzmessung wurde, wie vom Hersteller empfohlen, in liegender Position im Anschluss an eine 15-minütige Ruhephase durchgeführt.

Die in den Abbildungen 16 bis 24 gezeigten Elektrodenpositionen (distaler Unterschenkel oberhalb des Ansatzes des M. Gastrocnemius und an den Armen am Übergang distales zu mittlerem Drittel) wurden gewählt, um unnötige Widerstände, verursacht durch die rein knöchernen und sehnigen Anteilen von Händen und Füßen, zu vermeiden.

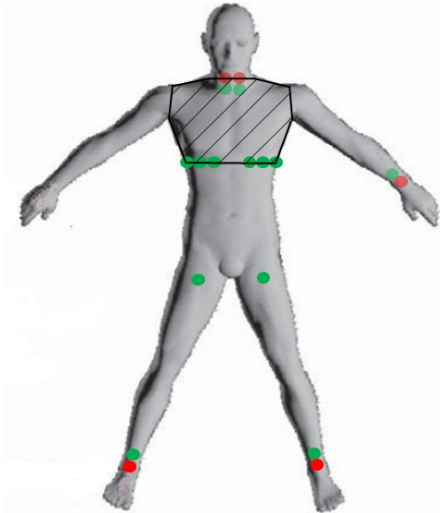


Abb. 16: Schematische Messdarstellung Thorax beidseits

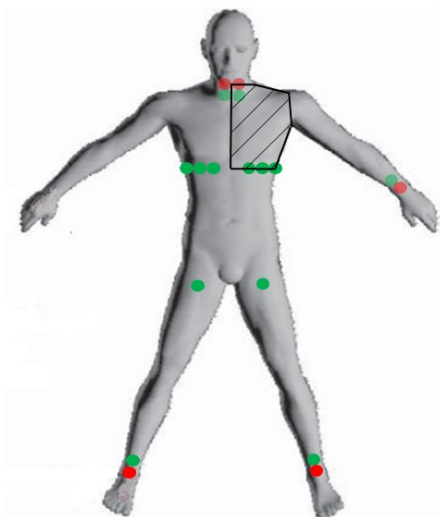


Abb. 17: Schematische Messdarstellung Thorax links

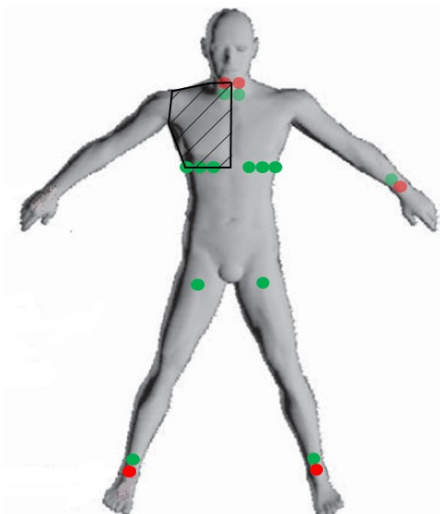


Abb. 18: Schematische Messdarstellung Thorax rechts

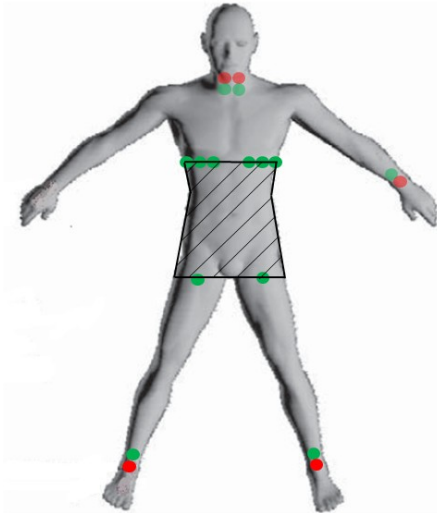


Abb. 19: Schematische Messdarstellung Abdomen beidseits

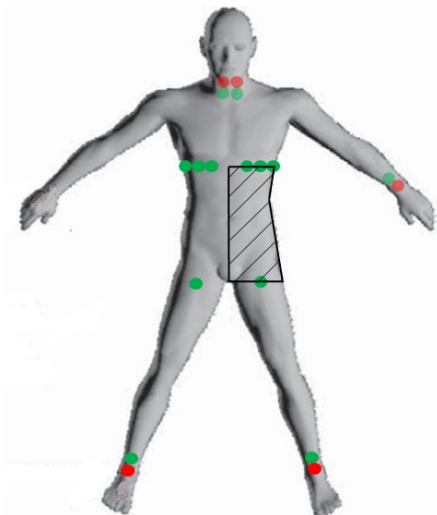


Abb. 20: Schematische Messdarstellung Abdomen links

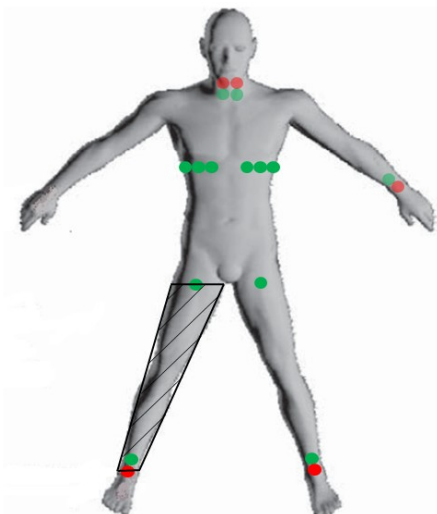


Abb. 21: Schematische Messdarstellung Bein rechts

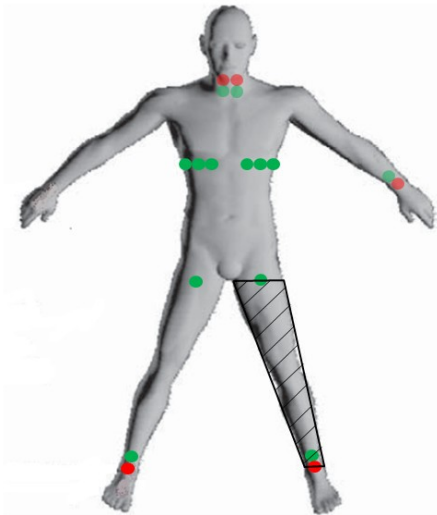


Abb. 22: Schematische Messdarstellung Bein links

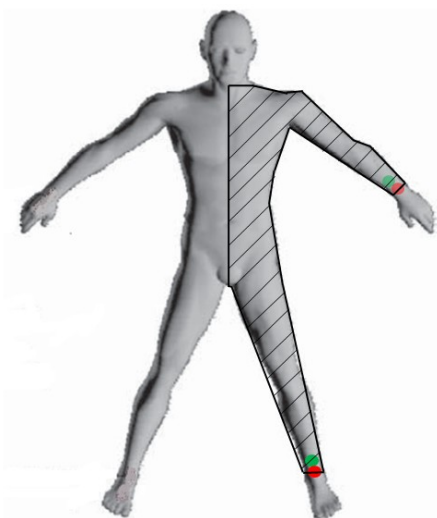


Abb. 23: Schematische Messdarstellung Ganzkörper (WB) links

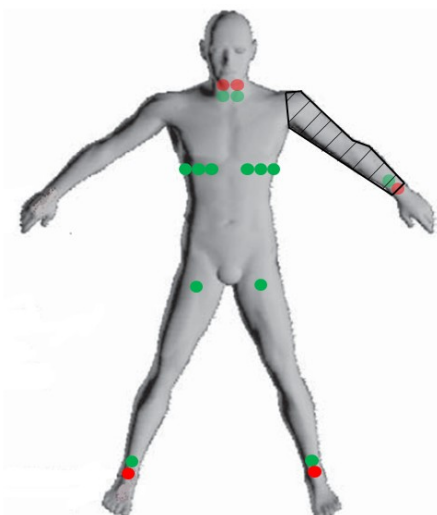


Abb. 24: Schematische Messdarstellung Arm

### **3 Ergebnisse – Resultate**

Aus Übersichtsgründen werden die Statistik und die Berechnungsgrundlagen mit den jeweiligen Resultaten mitdiskutiert. Alle statistischen Analysen und Kalkulationen erfolgten mit dem Statistikprogramm SPSS (SPSS 22.0, IBM Corporation; NY, USA). Die im weiteren Verlauf angeführten Ergebnisse wurden als Mittelwerte  $\pm$  der jeweiligen Standardabweichung, bzw. mit dem jeweiligen 95% Konfidenzintervall (KI) angegeben. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde in den Berechnungen als statistisch signifikant betrachtet.

#### **3.1 Probandencharakteristika**

Das Probandenalter betrug zwischen 31 und 86 Jahren, wobei das mittlere Alter der Frauen bei  $62,9 \pm 20,0$  und der Männer bei  $63,8 \pm 14,9$  Jahren lag. Der Mittelwert der Körpergröße belief sich bei den weiblichen Patientinnen auf  $161,3 \pm 7,1$  cm und bei den männlichen Patienten auf  $173,0 \pm 3,6$  cm, das mittlere Körpergewicht bei der ersten Dialysesitzung lag bei  $61,4 \pm 6,2$  kg respektive  $91,2 \pm 20,3$  kg, der berechnete BMI dementsprechend  $24,5 \pm 3,5$  respektive  $30,6 \pm 7,2$  kg/m<sup>2</sup>.

Bei der zweiten Messung derselben PatientInnen war der Mittelwert des Körpergewichts der Frauen  $62,9 \pm 5,7$  kg und der Männer  $91,0 \pm 20,6$  kg.

Die anthropometrischen Daten und die Ultrafiltrationsvolumina der StudienpatientInnen sind in der unten stehenden Tabelle 2 zusammengefasst.

	<b>Männer (N=12)</b>				<b>Frauen (N=8)</b>			
	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
<i>Alter</i>	63,8	14,9	31,0	86,0	62,9	20,0	37,0	86,0
<i>Größe</i>	173,0	3,6	166,5	179,0	161,3	7,1	155,0	175,5
<i>Gewicht vor HD 1</i>	91,2	20,3	61,0	131,6	63,3	6,4	55,2	75,6
<i>Gewicht vor HD 2</i>	91,0	20,6	61,8	132,9	62,9	5,7	54,8	72,3
<i>BMI HD 1</i>	30,6	7,2	19,58	43,97	24,5	3,5	18,9	29,5
<i>BMI HD 2</i>	30,5	7,3	19,83	44,41	24,3	3,2	19,0	28,2
<i>Gewicht nach HD 1</i>	89,6	19,7	59,5	130,1	61,4	6,2	53,2	72,6
<i>Gewicht nach HD 2</i>	89,4	19,5	59,7	129,4	61,6	5,7	53,4	71,1
<i>UFV 1</i>	1,6	1,7	-0,5	4,2	1,8	0,7	1,1	3,0
<i>UFV 2</i>	1,5	1,9	-0,8	4,1	1,3	0,8	0	2,5

Tab. 2: anthropometrische Daten und die Ultrafiltrationsvolumina der StudienpatientInnen; Alter in Jahren, Größe in cm, Gewicht in kg, BMI in kg/m<sup>2</sup>, UFV in l

Die hier angeführten Daten verteilen sich alle entsprechend einer Gauß'schen Glockenkurve und die Normalverteilung wurde durch den Normalverteilungstest nach Shapiro-Wilk bestätigt.

### **3.2 Reproduzierbarkeit**

Um die methodische Streuung der Bioimpedanzmessung zu untersuchen, wurden hierbei die Impedanzwerte von Messung 1 und Messung 2 gegenübergestellt. Da der vollständige Vergleich aller Messwerte den Rahmen sprengen würde, wurde nur auf die Impedanzwerte  $Z$  bei den Segmenten Arm, Thorax beidseits, Abdomen beidseits, Bein rechts und Ganzkörper, jeweils mit den Frequenzen 5 und 403 kHz, eingegangen. Da die Zweitmessung ca. eine Woche nach der ersten stattfand, also relativ zeitnah erfolgte, konnte davon ausgegangen werden, dass die Schwankung der Messergebnisse nicht durch massive Veränderungen des Körperbaus, bzw. der Körperzusammensetzung beeinflusst wurde.

In Tab. 3 sind die erwähnten Impedanzwerte, jeweils mit den Mittelwerten, Standardabweichungen, Minima und Maxima aufgelistet. Bei den folgenden Abb. 25 bis 34 handelt es sich um Streudiagramme, bei denen jeweils auf der Abszissenachse die Werte der ersten, auf der Ordinatenachse die Impedanzwerte der zweiten Messung aufgetragen sind. Die gestrichelte Linie spiegelt dabei die „line of identity“ wider, die durchgezogene Linie die Regressionsgerade mit den jeweiligen 95% Konfidenzintervallen. Diese Diagramme lassen erkennen, dass sich eine sehr gute Reproduzierbarkeit bei den Messwerten sowohl der einzelnen Segmente, als auch der Ganzkörpermessung ergibt.

	<i>Frauen</i>					<i>Männer</i>				
	<i>N</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>N</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>
<b>Z5 MESS1 THX BDS</b>	8	33,74	5,96	25,35	41,96	12	32,51	8,14	17,20	41,69
<b>Z5 MESS2 THX BDS</b>	8	35,26	4,53	29,43	41,57	12	31,41	8,35	17,32	41,64
<b>Z403 MESS1 THX BDS</b>	8	26,17	4,33	20,11	31,40	12	25,13	6,40	14,44	33,36
<b>Z403 MESS2 THX BDS</b>	8	27,53	3,39	23,19	32,07	12	24,46	6,63	13,77	32,90
<b>Z5 MESS1 ABD BDS</b>	8	26,93	6,14	17,23	34,91	12	27,71	6,75	16,18	41,45
<b>Z5 MESS2 ABD BDS</b>	8	26,33	4,01	19,33	30,80	12	29,45	7,14	16,77	43,26
<b>Z403 MESS1 ABD BDS</b>	8	21,79	4,51	14,39	27,13	12	22,21	5,36	13,44	32,71
<b>Z403 MESS2 ABD BDS</b>	8	20,95	3,07	15,58	24,31	12	23,04	5,78	13,44	34,19
<b>Z5 MESS1 BEIN RE</b>	8	162,38	43,78	102,74	207,36	12	136,67	26,46	83,04	174,34
<b>Z5 MESS2 BEIN RE</b>	8	167,10	37,39	108,59	203,43	12	136,19	26,43	84,00	183,66
<b>Z403 MESS1 BEIN RE</b>	8	125,77	28,90	84,91	152,89	12	105,22	18,89	71,64	135,36
<b>Z403 MESS2 BEIN RE</b>	8	133,14	28,67	87,98	173,92	12	105,56	20,55	69,90	145,26
<b>Z5 MESS1 ARM</b>	8	253,50	28,51	207,13	293,83	12	196,92	27,05	160,66	260,83
<b>Z5 MESS2 ARM</b>	8	264,69	23,87	231,49	307,53	12	198,14	30,47	172,16	285,10
<b>Z403 MESS1 ARM</b>	8	208,56	21,15	170,46	238,95	12	157,62	22,63	134,28	208,28
<b>Z403 MESS2 ARM</b>	8	219,91	20,39	188,53	245,74	12	160,93	27,42	136,06	235,30
<b>Z5 MESS1 Ganzkörper</b>	8	344,86	52,81	276,49	401,10	12	272,73	43,93	210,94	376,88
<b>Z5 MESS2 Ganzkörper</b>	8	359,84	42,70	303,21	410,27	12	276,02	45,10	230,12	393,16
<b>Z403 MESS1 Ganzkörper</b>	8	282,11	37,89	224,04	329,45	12	215,27	32,46	179,36	289,32
<b>Z403 MESS2 Ganzkörper</b>	8	295,89	34,84	243,56	337,69	12	220,78	39,01	178,22	321,47

Tab. 3: Gegenüberstellung der Impedanzwerte [ $\Omega$ ] 5 kHz und 403 kHz bei Erst- und Zweitmessung

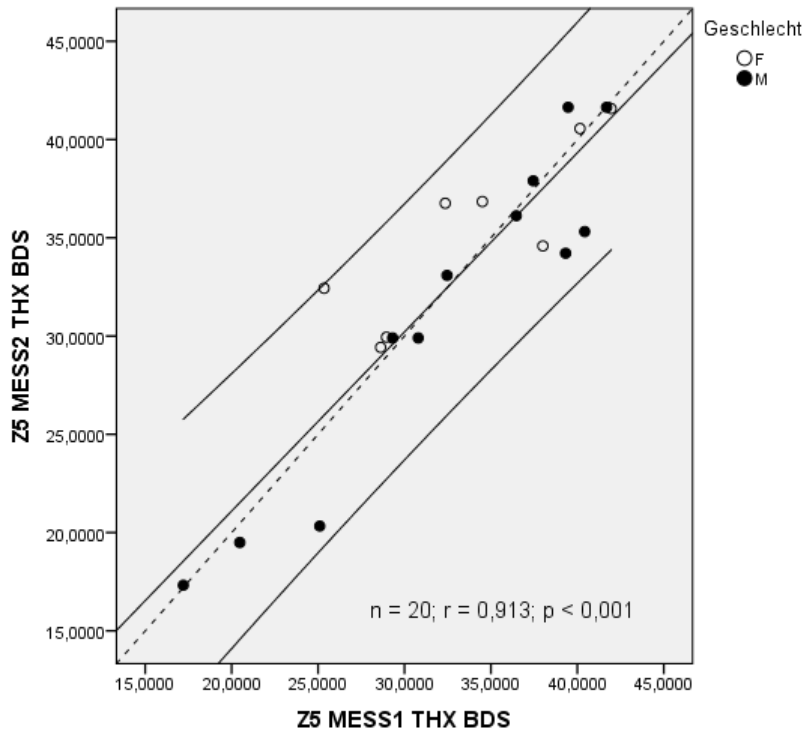


Abb. 25: Impedanz Z bei 5 kHz, Thorax bds., Messung 1 vs. Messung 2

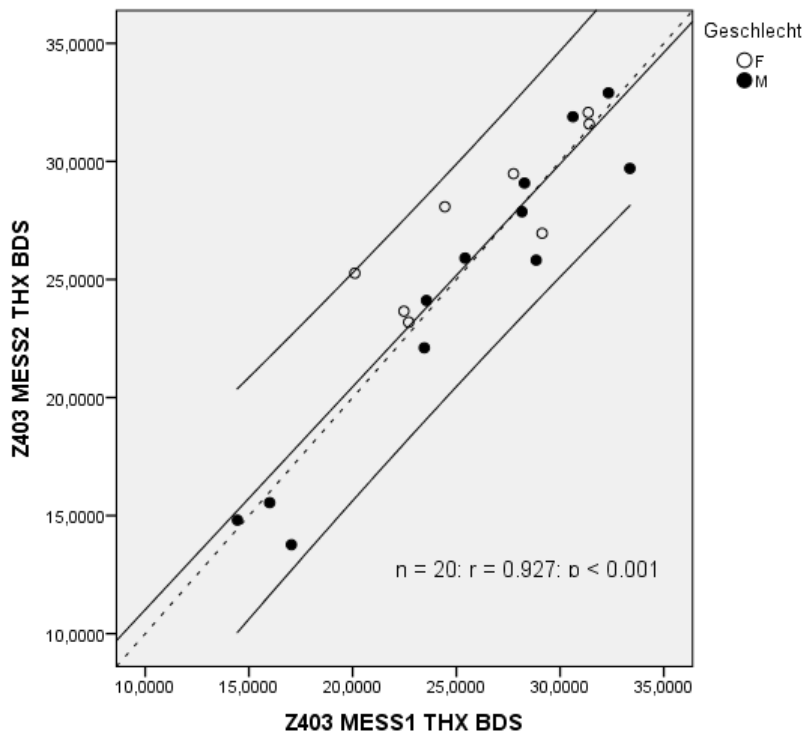


Abb. 26: Impedanz Z bei 403 kHz, Thorax bds., Mess. 1 vs. Mess. 2

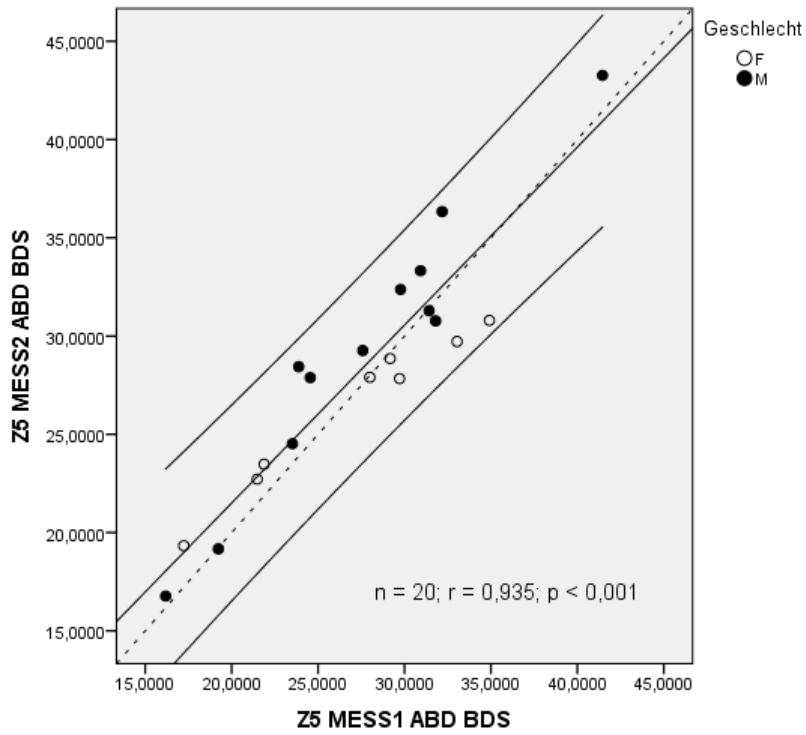


Abb. 27: Impedanz Z bei 5 kHz, Abdomen bds., Mess. 1 vs. Mess. 2

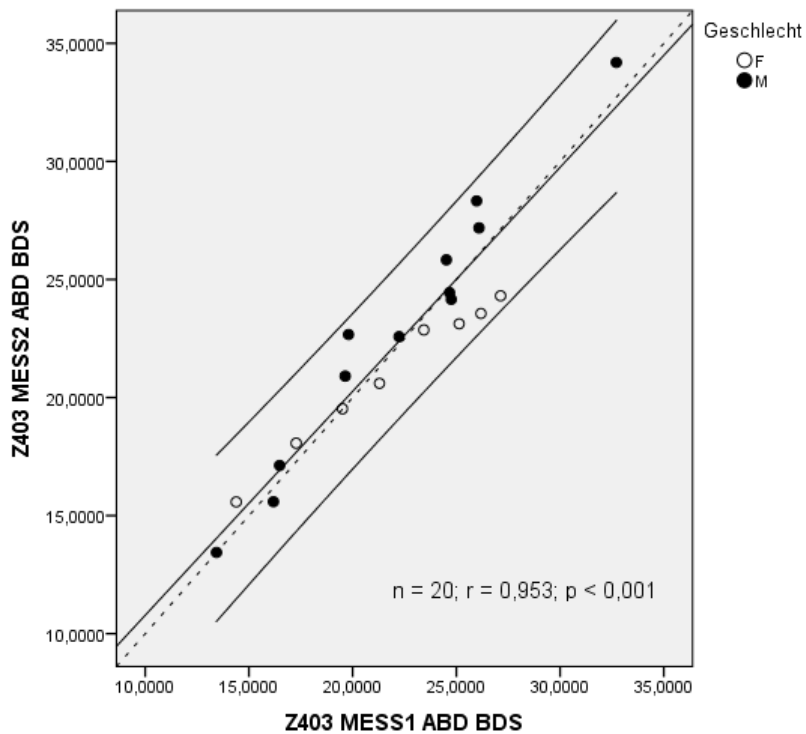


Abb. 28: Impedanz Z bei 403 kHz, Abdomen bds., Mess. 1 vs. Mess. 2

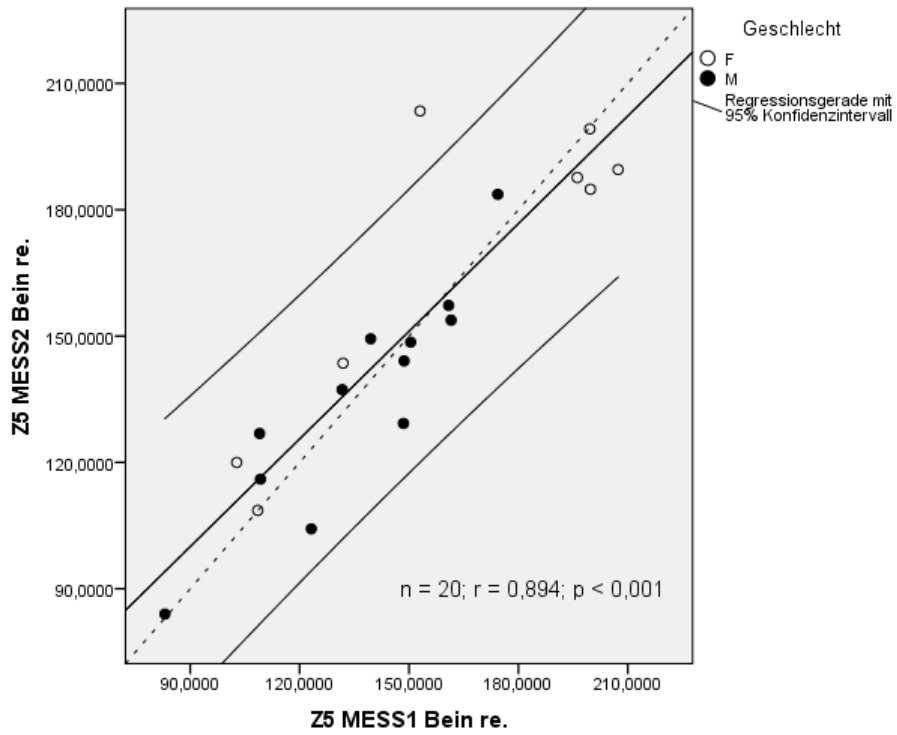


Abb. 29: Impedanz Z bei 5 kHz, Bein rechts, Mess. 1 vs. Mess. 2

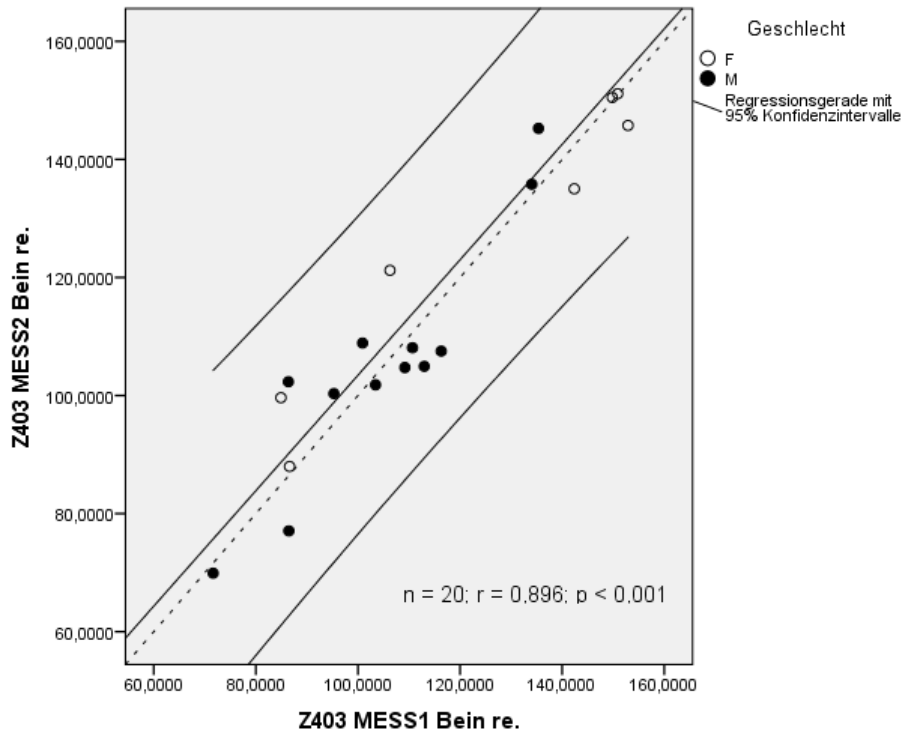


Abb. 30: Impedanz Z bei 403 kHz, Bein rechts, Mess. 1 vs. Mess. 2

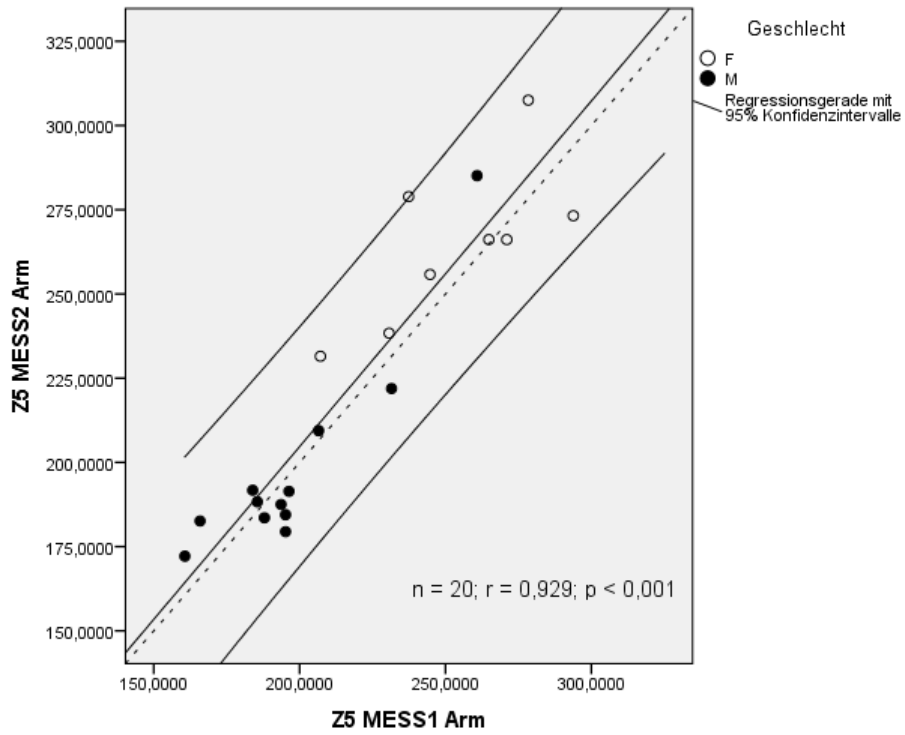


Abb. 31: Impedanz Z bei 5 kHz, Arm, Mess. 1 vs. Mess. 2

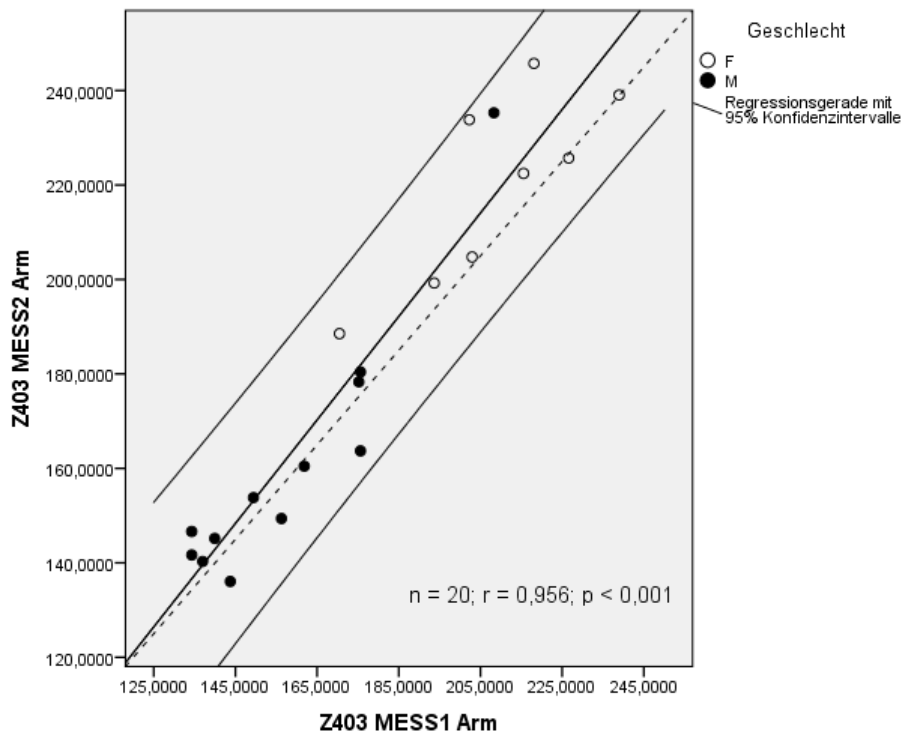


Abb. 32: Impedanz Z bei 403 kHz, Arm, Mess. 1 vs. Mess. 2

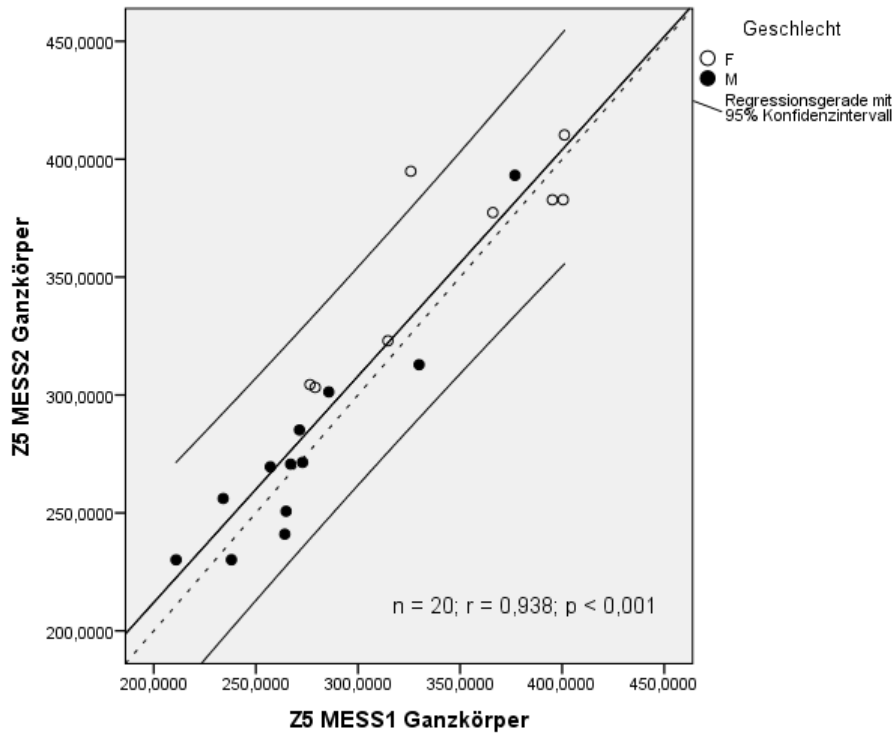


Abb. 33: Impedanz Z bei 5 kHz, Ganzkörper, Mess. 1 vs. Mess. 2

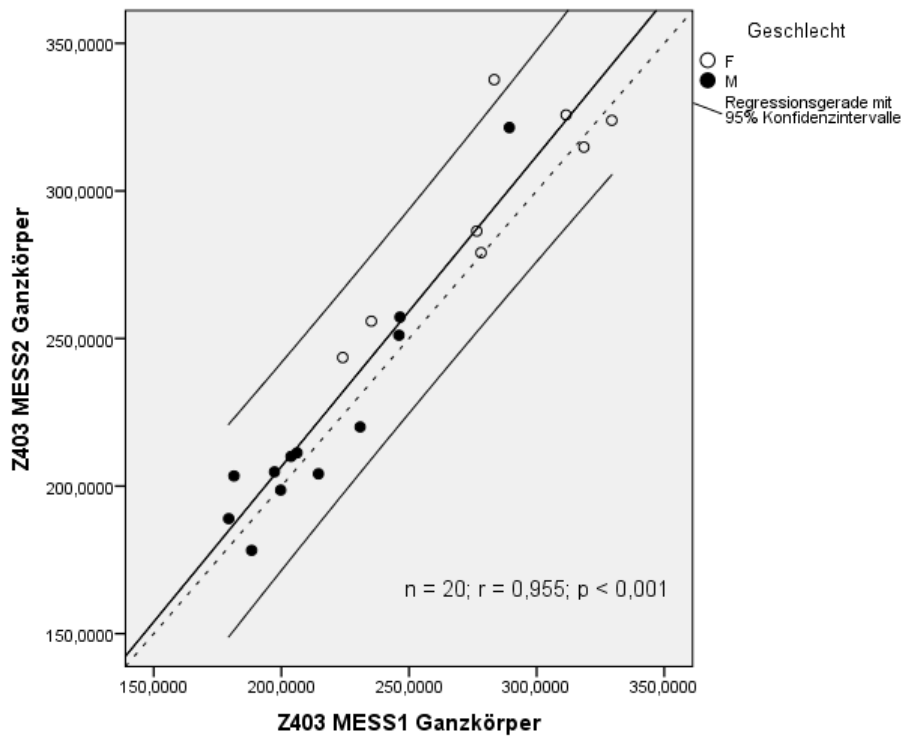


Abb. 34: Impedanz Z bei 403 kHz, Ganzkörper, Mess. 1 vs. Mess. 2

Da es sich bei hierbei um intervallskalierte und normalverteilte Variablen handelt, konnte die statistische Auswertung der Korrelation nach Pearson angewendet werden. Wie ersichtlich zeigt sich in allen untersuchten Segmenten eine hohe bis sehr hohe positive Korrelation mit Korrelationskoeffizienten (nach Pearson) von  $r = 0,894$  bei der Impedanzmessung des rechten Beines mit 5 kHz (Abb. 29) als „schlechtestes“ Ergebnis bis zu einem  $r = 0,956$  im Arm bei 403 kHz (Abb. 32) als Ausdruck des stärksten Zusammenhanges. Dementsprechend waren auch alle Koeffizienten höchst signifikant ( $p < 0,001$ ) und der gepaarte t-Test zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen Erst- und Zweitmessung (jeweils  $p > 0,05$ ). So lassen diesen hohen Korrelationen und die geringe Abweichung von der line of identity den Schluss zu, dass die Versuchsanordnung bei der ersten und zweiten Messung zu denselben Ergebnissen führt und diesbezüglich die Impedanzmessung mit dem ImpediMed SFB 7 bei DialysepatientInnen exzellent reproduzierbar ist.

### 3.3 Validität bereits publizierter Vorhersagegleichungen

Um nun zu überprüfen, wie gut sich bereits publizierte Vorhersagegleichungen auf unser Kollektiv übertragen lassen, wurden drei bekannte und gängige BIA-Formeln ausgewählt, um das Ultrafiltrationsvolumen der DialysepatientInnen zu schätzen. Diese Gleichungen rühren aus den Arbeiten von Kushner (*Kushner et al., 1986*), Deurenberg (*Deurenberg et al., 1995*) und Hannan (*Hannan et al., 1994*) her und sind in Tab. 4 dargestellt:

Quelle	Formeln
<i>Kushner et al., 1986</i>	$TBW = 1,726 + 0,5561 * \frac{Ht^2}{R_{50}} + 0,0955 * weight$
<i>Deurenberg et al., 1995</i>	$TBW = 6,53 + 0,3674 * \frac{Ht^2}{Z_{50}} + 0,17531 * weight - 0,11 * age + 2,83 * sex$
<i>Hannan et al., 1994</i>	$TBW = 5,82 + 0,446 * \frac{Ht^2}{R_{50}} + 0,126 * weight$

Tab. 4: BIA-Vorhersagegleichungen; Ht, Körpergröße; weight, Körpergewicht; age, Alter; sex, männlich=1, weiblich=0;  $R_{50}$ , Resistanz mit 50 kHz;  $Z_{50}$ , Impedanz mit 50 kHz

Darüber hinaus wurde auch das mathematische Modell von Moissl (*Moissl et al., 2006*), welches auf den Hanai-Gleichungen beruht und modifiziert in der BIS-Methode angewendet wird, herangezogen. Diese Formel ist in Tab. 5 dargestellt.

Quelle	Formeln
<b>Moissl et al., 2006</b>	$ECW = K_{ef} * \left( \frac{Ht^2 * \sqrt{weight}}{R_5} \right)^{2/3} ; K_{ef} = \frac{0,188}{BMI} + 0,2883$ $ICW = K_{if} * \left( \frac{Ht^2 * \sqrt{weight}}{R_i} \right)^{2/3} ; K_{if} = \frac{5,8758}{BMI} + 0,4194$ $R_i = \frac{R_5 * R_{403}}{R_5 - R_{403}}$ $TBW = ECW + ICW$

Tab. 5: modifizierte BIS-Formeln nach Moissl et al.; Ht, Körpergröße; weight, Körpergewicht; BMI, Body Mass Index; R<sub>5</sub>, Resistanz mit 5 kHz; R<sub>403</sub>, Resistanz mit 403 kHz;

Um nun das UFV mit der jeweiligen Formel zu berechnen, wurde jeweils das TBW vor und nach der Dialyse errechnet und davon die Differenz gebildet (vgl. Gl. 14). Dadurch soll untersucht werden, wie zuverlässig diese Formeln zur Detektion von Flüssigkeitsverschiebungen unter Dialysebedingungen sind.

$$UFV_i = TBW_{i,pre} - TBW_{i,post} \quad (Gl. 14)$$

Um der Schätzung des UFV noch mehr statistische Aussagekraft zu verleihen, wurde die Berechnung sowohl mit den Daten von Messung 1, als auch mit den Daten von Messung 2 durchgeführt, wobei aufgrund von Elektrodenfehlern 3 Fälle ausgeschlossen werden mussten und somit 37 Datensätze zur Berechnung zur Verfügung standen. In den folgenden Abb. 35 bis 42 sind die effektiven (X-Achse) und die, mit der jeweiligen Formel, geschätzten (Y-Achse) Ultrafiltrationsvolumina gegenübergestellt. Die gestrichelte Linie stellt wiederum die line of identity dar, die durchgezogene die Regressionsgerade mit den jeweiligen 95% KI. Die dazugehörigen Bland-Altman-Diagramme sollen zur leichteren Interpretation dienen, wobei in diesen drei Linien, Mittelwert der Differenz  $\pm 1,96$ -mal Standardabweichung (=95%-KI), eingezeichnet sind.

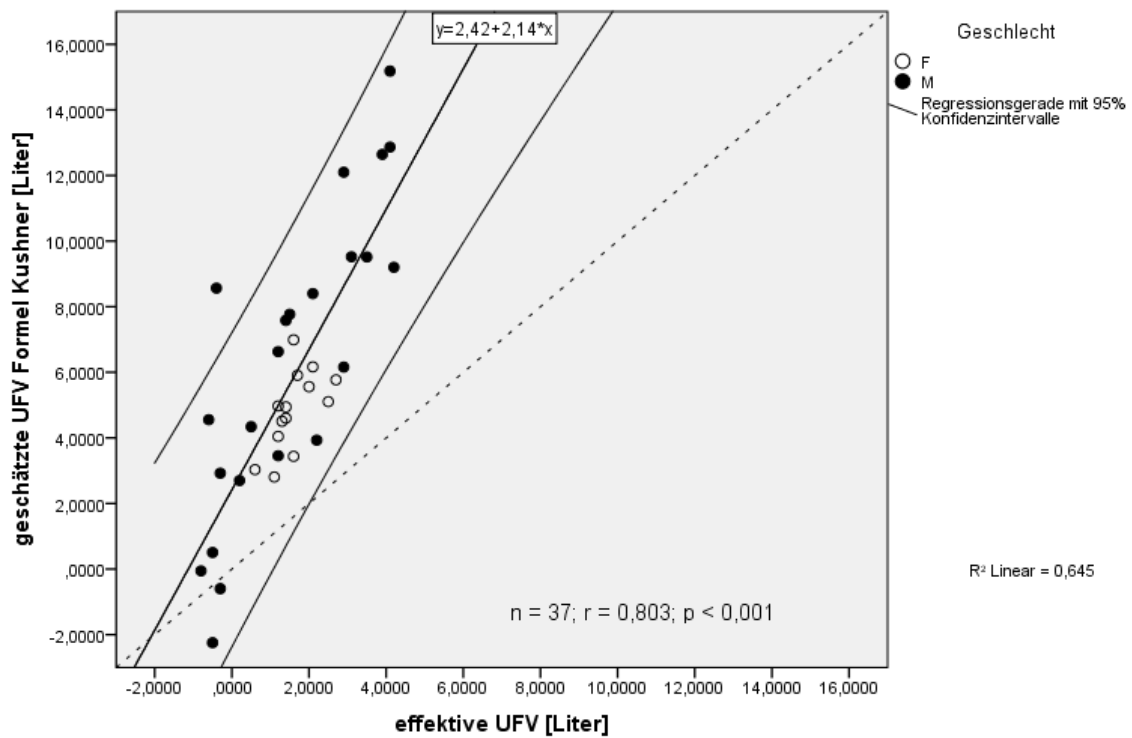


Abb. 35: effektives UFV vs. geschätztes UFV mit Formel Kushner

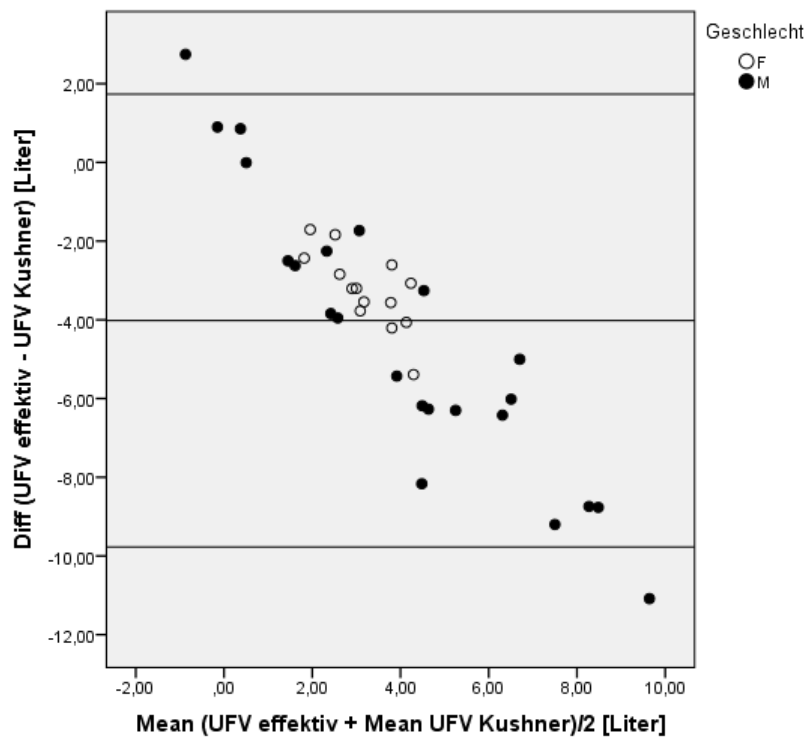


Abb. 36: Bland-Altman-Diagramm Formel Kushner

Beim Vergleich zwischen dem tatsächlichen und dem geschätzten UFV mittels der Vorhersagegleichung von Kushner et al. zeigt sich zwar eine gute und signifikante Korrelation mit  $r = 0,803$  und  $p < 0,001$ , dabei fällt aber deutlich auf, dass Kushners Formel die effektive UFV mit steigendem Flüssigkeitsentzug proportional überschätzt (vgl. Steigung der Regressionsgeraden:  $2,14 \cdot x$ ). Auch der t-Test bei einer Stichprobe ergab für die Differenz der effektiven zur geschätzten UFV einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ).

Im zugehörigen Bland-Altman-Diagramm zeigt sich eine mittlere Differenz von  $-4,02 \pm 5,75$  l, wobei hier besonders der Trend zu erkennen ist, dass sich das Ausmaß der Überschätzung proportional zum tatsächlichen Flüssigkeitsentzug verhält.

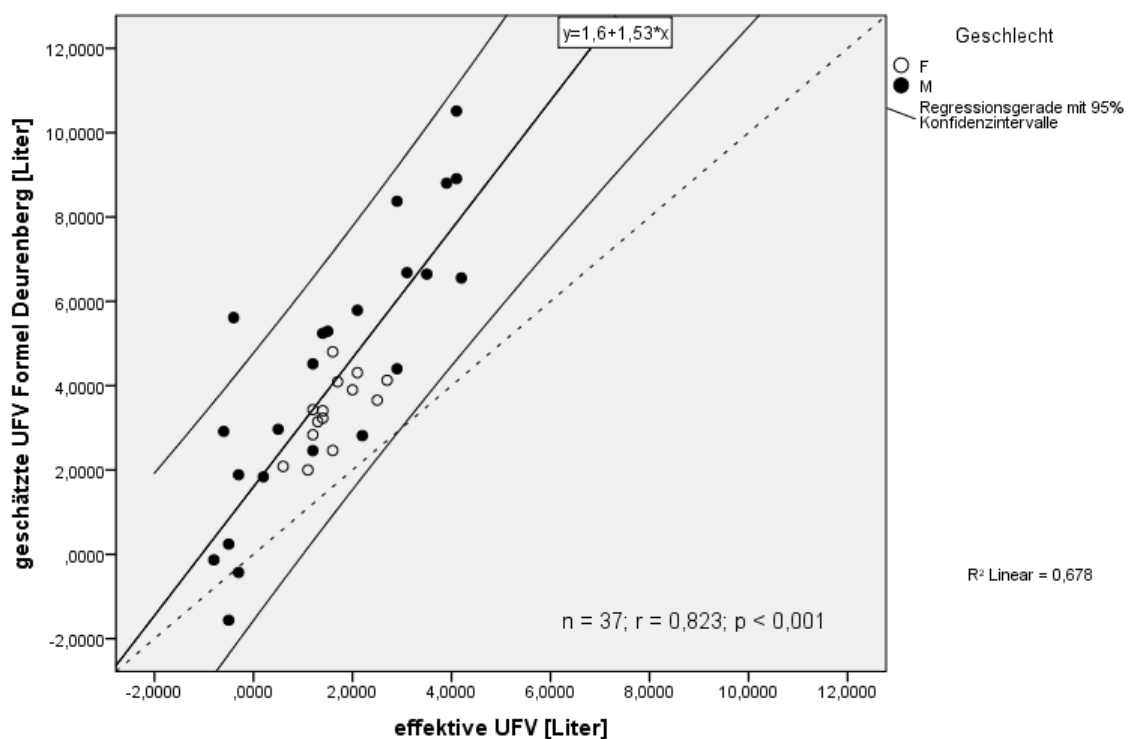


Abb. 37: effektives UFV vs. geschätztes UFV mit Formel Deurenberg

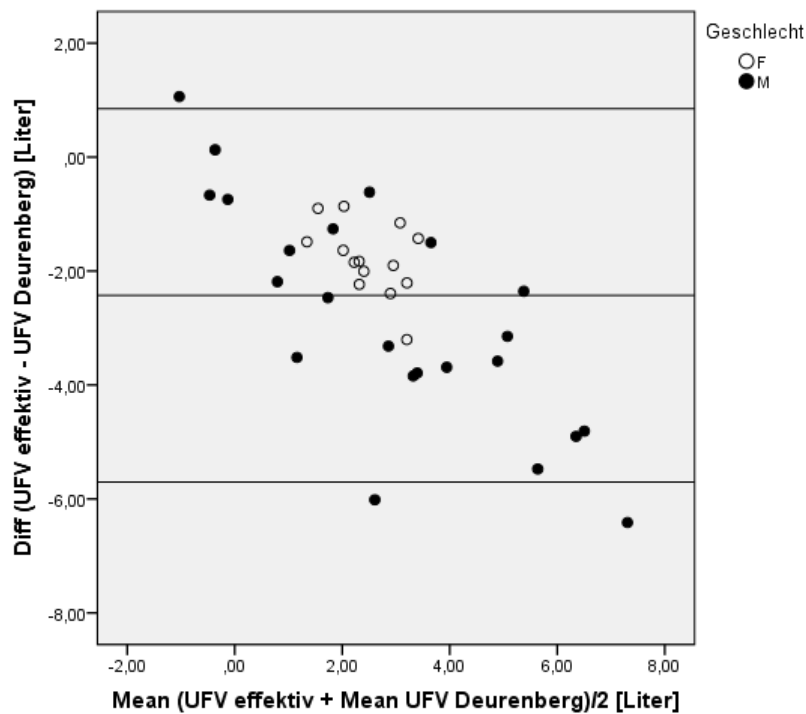


Abb. 38: Bland-Altman-Diagramm Formel Deurenberg

Auch bei der Anwendung der Vorhersagegleichung von Deurenberg et al. erkennt man eine hohe Korrelation zwischen den effektiven und den geschätzten Volumina ( $r = 0,823$ ;  $p < 0,001$ ), überschätzt aber auch hier das tatsächliche UFV mit steigender Ultrafiltrationsmenge (Steigung der Regressionsgerade:  $1,53 \cdot x$ ) und zeigt auch im t-Test einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ).

Im Vergleich zu Kushner ist hier die mittlere Abweichung mit  $-2,43 \pm 3,28$  l deutlich geringer, zeigt aber einen ähnlichen Trend bzgl. des Ausmaßes der Überschätzung.

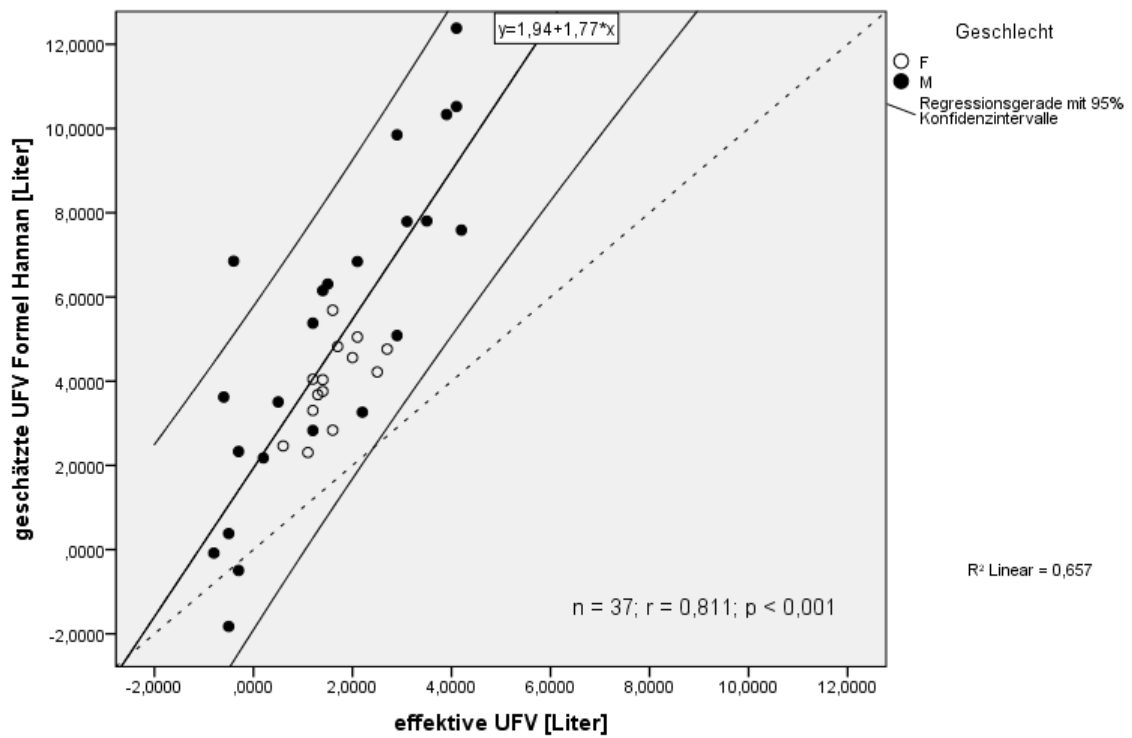


Abb. 39: effektives UFV vs. geschätztes UFV mit Formel Hannan

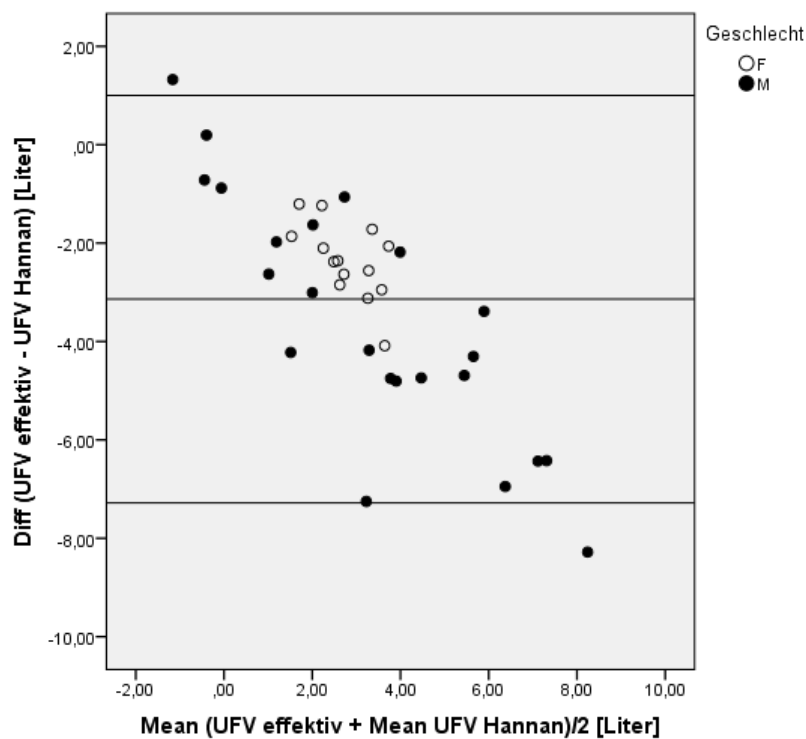


Abb. 40: Bland-Altman-Diagramm Formel Hannan

In gleicher Weise stellt sich auch bei der Anwendung der Formel nach Hannan et al. eine hohe Korrelation mit  $r = 0,811$  ( $p < 0,001$ ) dar, das UFV wird aber auch mit dieser Berechnungsform proportional zur entzogenen Flüssigkeitsmenge überschätzt (Steigung der Regressionsgeraden:  $1,77 \cdot x$ ), somit sind auch hier die Ergebnisse signifikant unterschiedlich zueinander ( $p < 0,001$ ). Die mittlere Differenz beträgt in diesem Fall  $-3,14 \pm 4,14$  l, wobei auch hier die oben genannte Tendenz erkennbar ist.

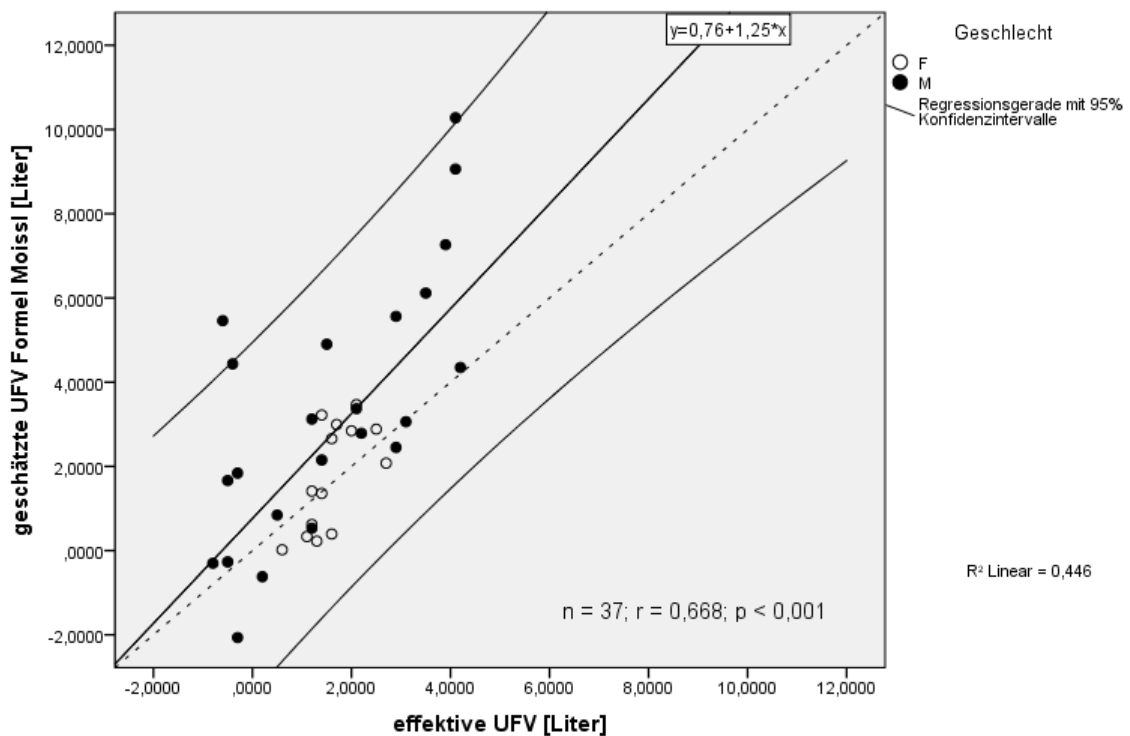


Abb. 41: effektives UFV vs. geschätztes UFV mit Formel Moissl

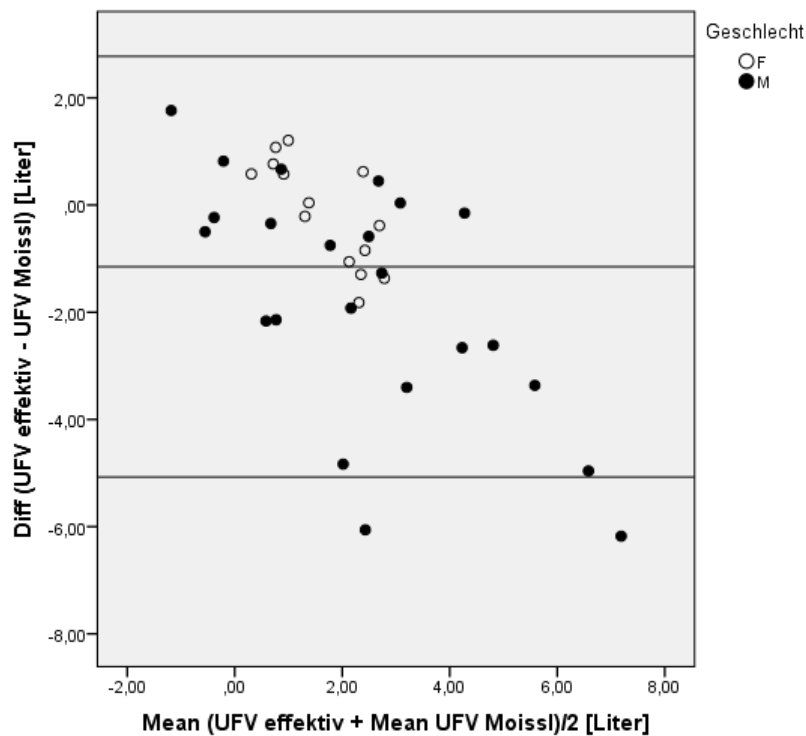


Abb. 42: Bland-Altman-Diagramm Formel Moissl

Anders als bei den BIA-Vorhersagegleichungen präsentiert sich bei der Schätzung des UFV mittels des mathematischen Modells von Moissl et al., das bei der BIS Anwendung findet, eine niedrigere Korrelation mit  $r = 0,668$  ( $p < 0,001$ ), demgegenüber überschätzt diese Methode das tatsächliche UFV nicht mehr in dem Ausmaß wie die übrigen (Steigung der Regressionsgeraden:  $1,25 \cdot x$ ), das effektive und das geschätzte UFV unterscheiden sich aber dennoch signifikant voneinander ( $p < 0,01$ ).

Die mittlere Differenz der Ultrafiltrationsvolumina ist bei dieser Methode mit  $-1,15 \pm 3,93$  l am geringsten aller vier erprobten Formeln.

### **3.4 Vorhersage des UFV mittels Ganzkörper- und segmentaler Impedanzwerten**

#### **3.4.1 Multiple Regression**

Primäres Ziel dieser Arbeit war der Vergleich zwischen segmentaler und Ganzkörperimpedanzmessung, um das UFV bei DialysepatientInnen vorherzusagen. Diesbezüglich wurden die Ganzkörperimpedanzwerte  $Z_5$  respektive  $Z_{403}$ , welche nach und vor der Dialyse bei Erstmessung erhoben wurden, in Relation gesetzt ( $Z_{5\text{postHD}}/Z_{5\text{preHD}}$ ;  $Z_{403\text{postHD}}/Z_{403\text{preHD}}$ ), sprich die relativen Impedanzwertveränderungen, hervorgerufen durch die Ultrafiltration. Diese Quotienten wurden anschließend als Variablen zur Vorhersage des UFV mittels multipler Regressionsgleichung implementiert und die nicht-signifikanten Variablen anhand eines rückwärtigen Berechnungsmodelles ausgeschlossen. Aufgrund offensichtlicher Übertragungsfehler bei Daten der Post-HD-Messung mussten in dieser Berechnung zwei Fälle ausgeschlossen werden, somit standen 18 Datensätze zur Verfügung. Abb. 43 zeigt die resultierende Vorhersage mit der Ganzkörpermethode, in der nur das Verhältnis von  $Z_{403}$  signifikant in die Regressionsberechnung inkludiert wurde, sodass die Ergebnisse mithilfe einer einfachen Regression ermittelt wurden.

Diese ergab eine hohe Korrelation von  $r = 0,803$ , wobei in dem angefügten Bland-Altman-Diagramm (Abb. 44) die 1,96-fachen Standardabweichungen (95%-KI) mit  $\pm 1,61$  l eingezeichnet sind.

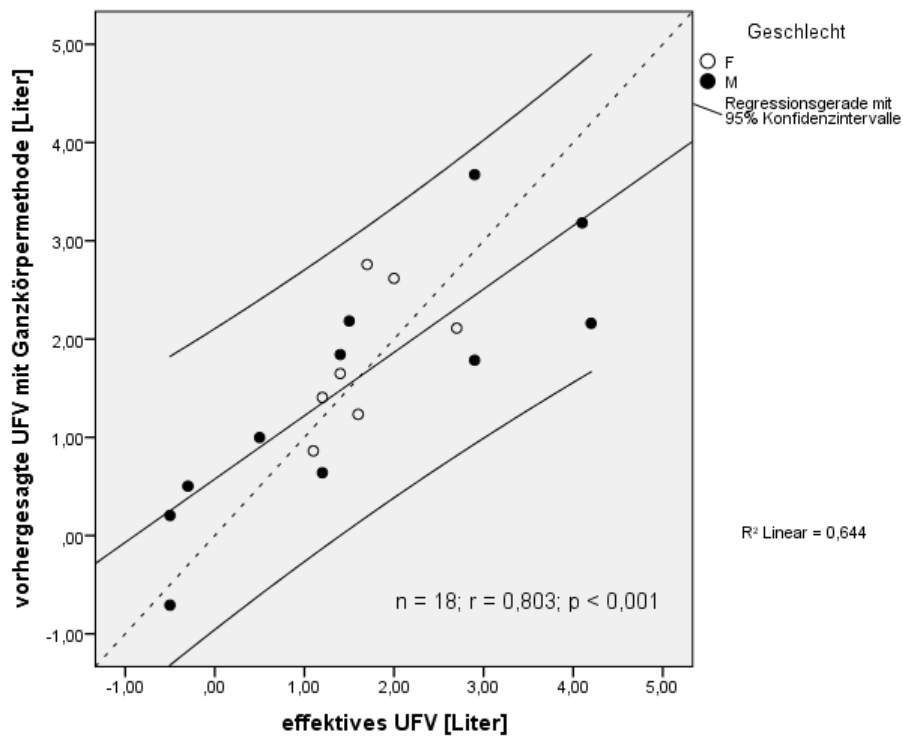


Abb. 43: effektives UFV im Vergleich zur Vorhersage des UFV mittels Ganzkörpermethode.

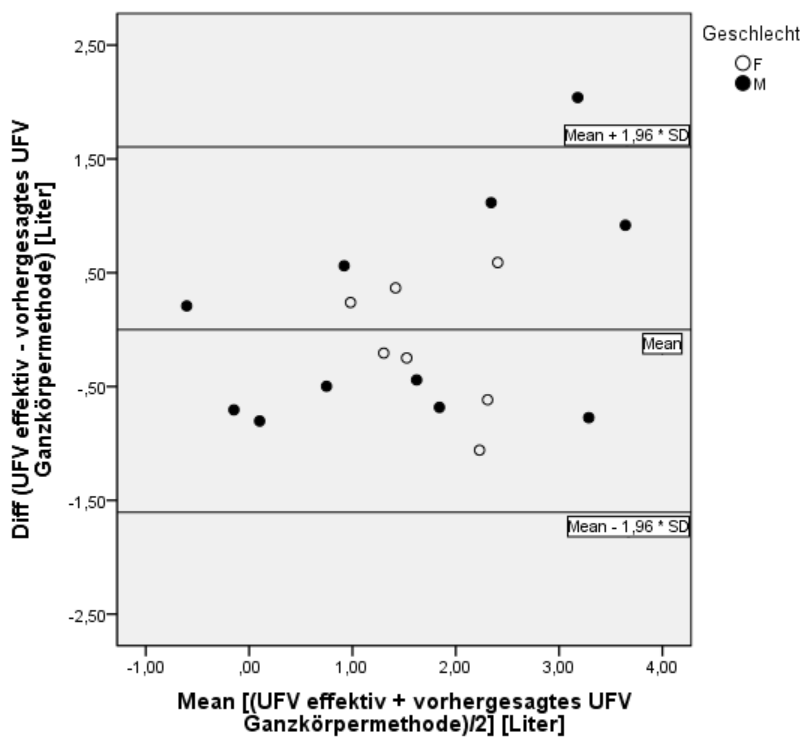


Abb. 44: Bland-Altman-Diagramm Vorhersage UFV mittels Ganzkörpermethode.

Analog zur Ganzkörpermethode wurden auch bei der segmentalen Methode die Impedanzwerte von  $Z_5$  respektive  $Z_{403}$  von nach und vor der Dialyse in Verhältnis gesetzt und die entstandenen Quotienten in der Berechnung verwendet. Abb. 45 illustriert die Vorhersage des UFV mittels der segmentalen Teilimpedanzen von Thorax bds. und Abdomen bds., wobei ein sehr hohe Korrelation von  $r = 0,911$  ersichtlich ist. Im zugehörigen Bland-Altman-Diagramm zeigt sich eine geringere Abweichung vom Mittelwert mit dem KI  $\pm 1,11$  l.

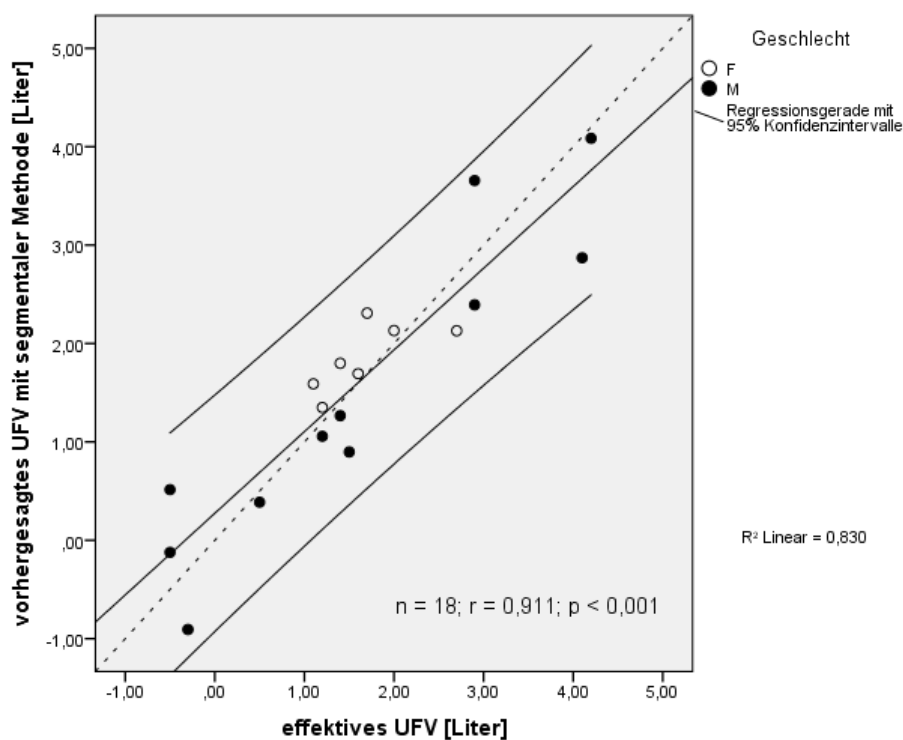


Abb. 45: effektives UFV im Vergleich zur Vorhersage des UFV mit segmentalen Teilimpedanzen Thorax bds. und Abdomen bds.

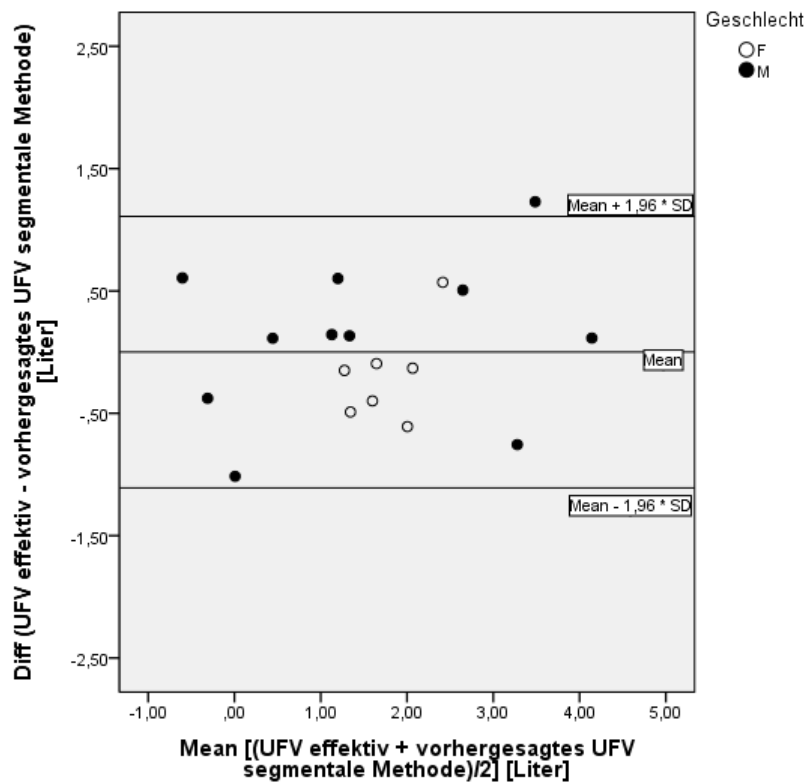


Abb. 46: Bland-Altman-Diagramm Vorhersage UFV mittels segmentalen Teilimpedanzen Thorax bds. und Abdomen bds.

Im letzten Schritt wurden die Teilimpedanzen aller signifikanten Segmente in das lineare Regressionsmodell eingebaut, wodurch eine noch höhere Korrelation mit  $r = 0,993$  (vgl. Abb. 47) und eine noch geringere Abweichung vom Mittelwert mit  $\pm 0,312$  l (vgl. Abb. 48) resultiert.

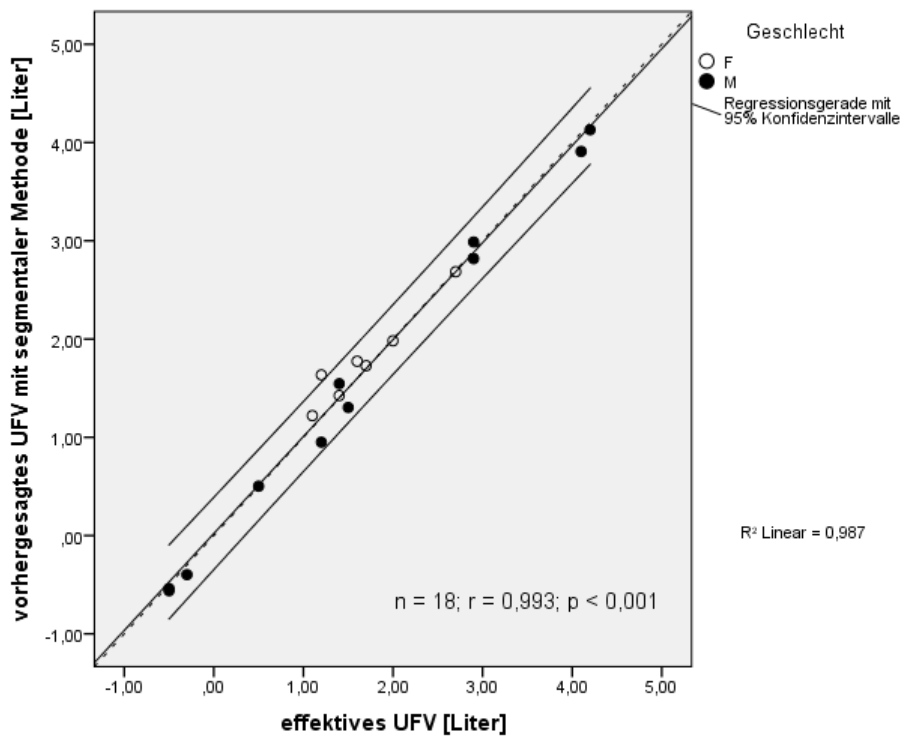


Abb. 47: effektives UFV im Vergleich zur Vorhersage des UFV mit allen signifikanten segmentalen Teilimpedanzen.

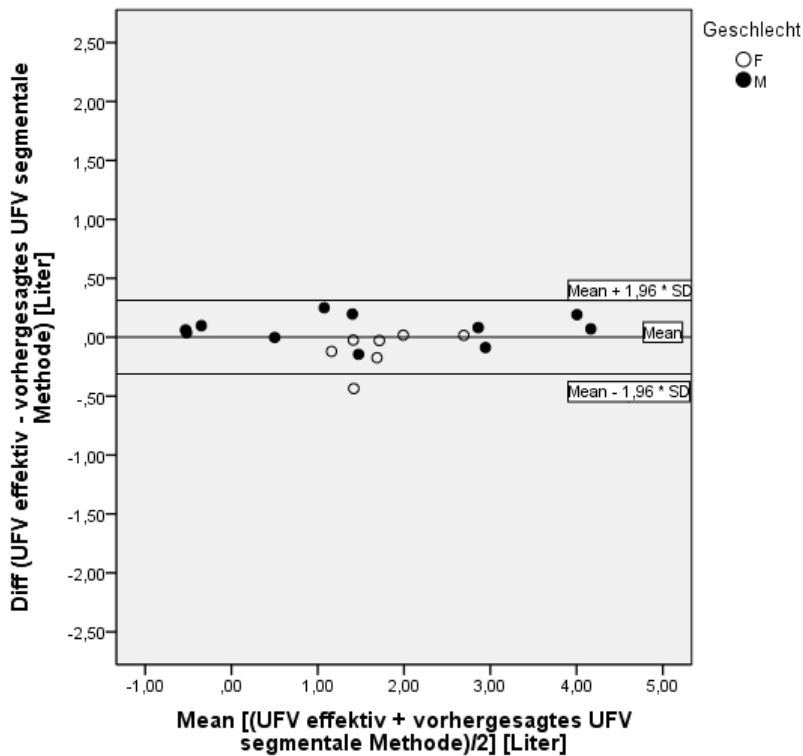


Abb. 48: Bland-Altman-Diagramm Vorhersage UFV mit allen signifikanten segmentalen Teilimpedanzen.

### 3.4.2 Vorhersage des 2. UFV mit den ermittelten Vorhersagegleichungen

Um nun zu überprüfen, ob die ermittelten Vorhersagegleichungen aus dem vorigen Kapitel auch bei gegebener physiologischer Streuung der Impedanzwerte bei der zweiten Messung zu validen Ergebnisse führt, wurden in diese Gleichungen nun die Messdaten der Zweitmessung eingesetzt.

In Abb. 49 zeigt sich für die Schätzung des 2. UFV mithilfe des Verhältnisses von  $Z_{403}$  der Ganzkörpermessung ein hoher Korrelationskoeffizient  $r = 0,689$  ( $p < 0,01$ ). Wie im angefügten Bland-Altman-Plot ersichtlich (Abb. 50) verschiebt sich die mittlere Differenz der UFV2-Schätzung auf  $-0,31$  l mit einer Schwankungsbreite (1,96-fache SD) von  $\pm 2,13$  l.

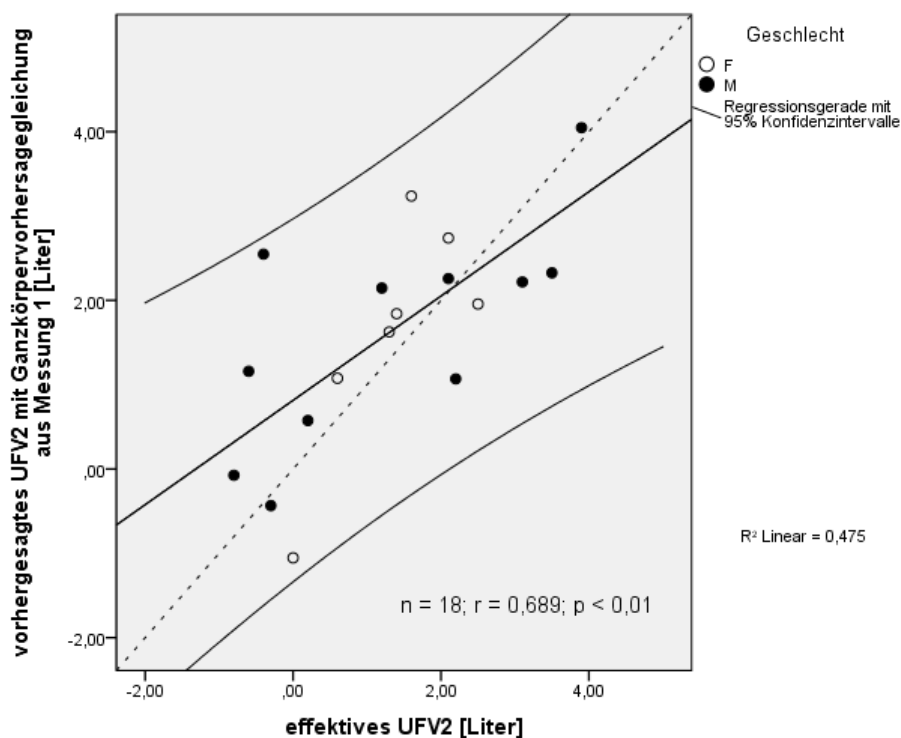


Abb. 49: effektives UFV2 im Vergleich zur Schätzung des UFV2 mithilfe der Vorhersagegleichung aus Messung 1; Ganzkörpermethode ( $Z_{403}$ )

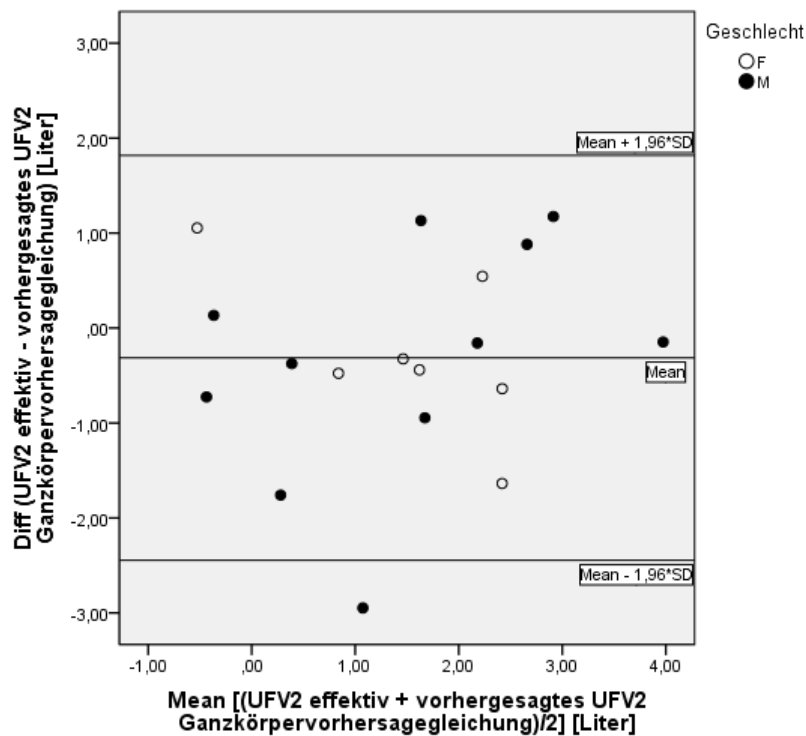


Abb. 50: Bland-Altman-Diagramm Schätzung des UFV2 mithilfe der Vorhersagegleichung aus Messung 1; Ganzkörpermethode ( $Z_{403}$ )

Die Vorhersage des UFV2 mittels der Impedanzwertquotienten von  $Z_5$  und  $Z_{403}$  Thorax bds. und Abdomen bds. ergibt eine Korrelation von  $r = 0,745$  ( $p < 0,001$ ) (Abb. 51) und eine mittlere Differenzabweichung von  $-0,21$  l mit einer Streuung (1,96-fache SD) von  $\pm 2,00$  l (Abb. 52).

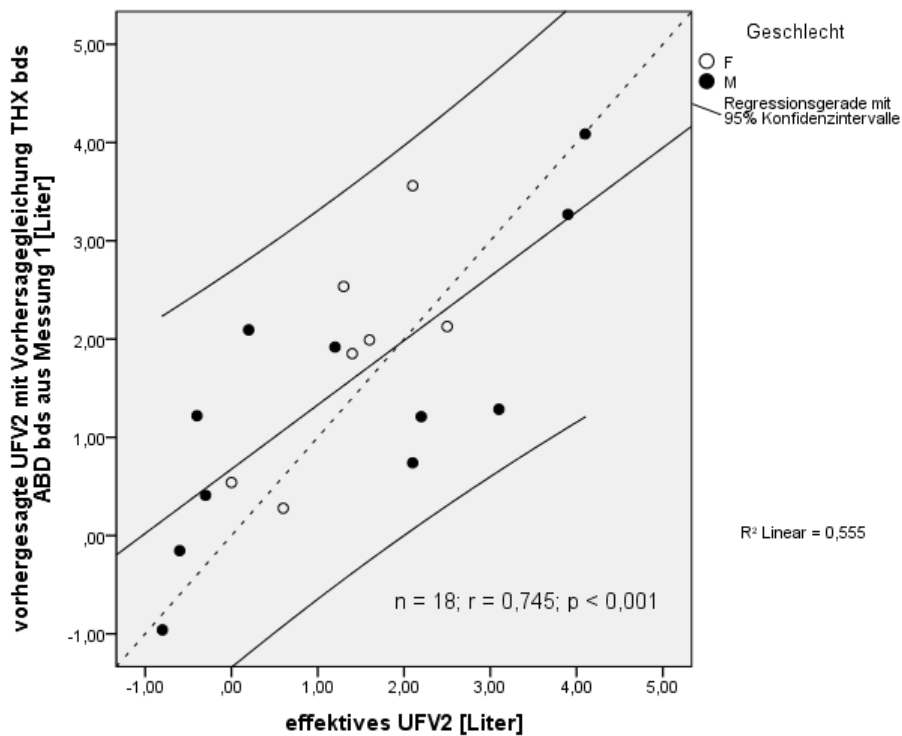


Abb. 51: effektives UFV2 im Vergleich zur Schätzung des UFV2 mithilfe der Vorhersagegleichung aus Messung 1;  $Z_5$  und  $Z_{403}$  Thorax bds. und Abdomen bds.

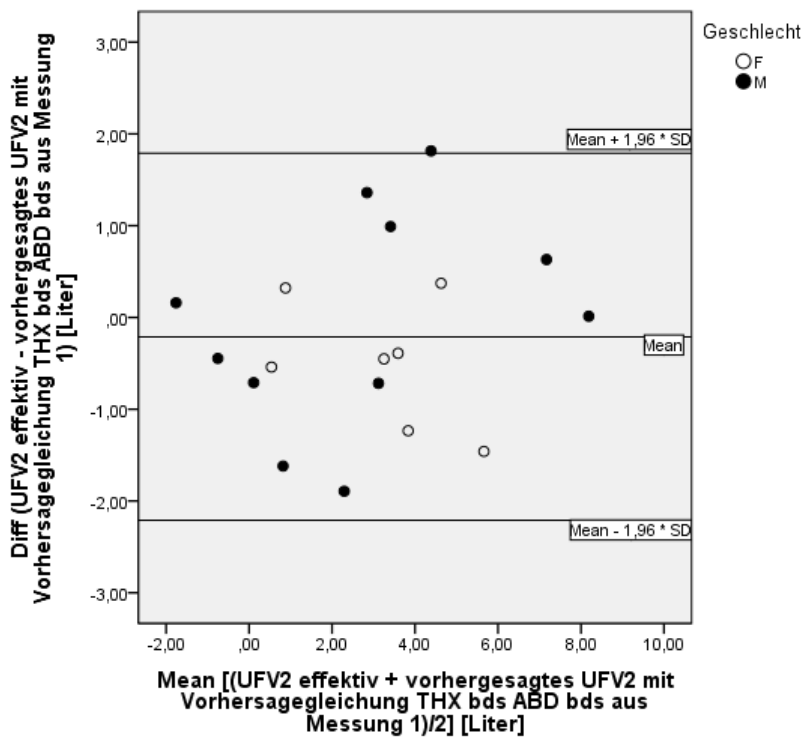


Abb. 52: Bland-Altman-Diagramm Schätzung des UFV2 mithilfe der Vorhersagegleichung aus Messung 1;  $Z_5$  und  $Z_{403}$  Thorax bds. und Abdomen bds.

In der Schätzung mithilfe der Vorhersagegleichung, in welche alle signifikanten segmentalen Impedanzquotienten implementiert wurden, stellte sich das schlechteste Ergebnisse mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,521$ , ( $p < 0,05$ ), einer mittleren Differenzabweichung von  $-0,38$  l und einer 1,96-fachen SD von  $\pm 3,87$  l dar, wie in Abb. 53 und 54 veranschaulicht.

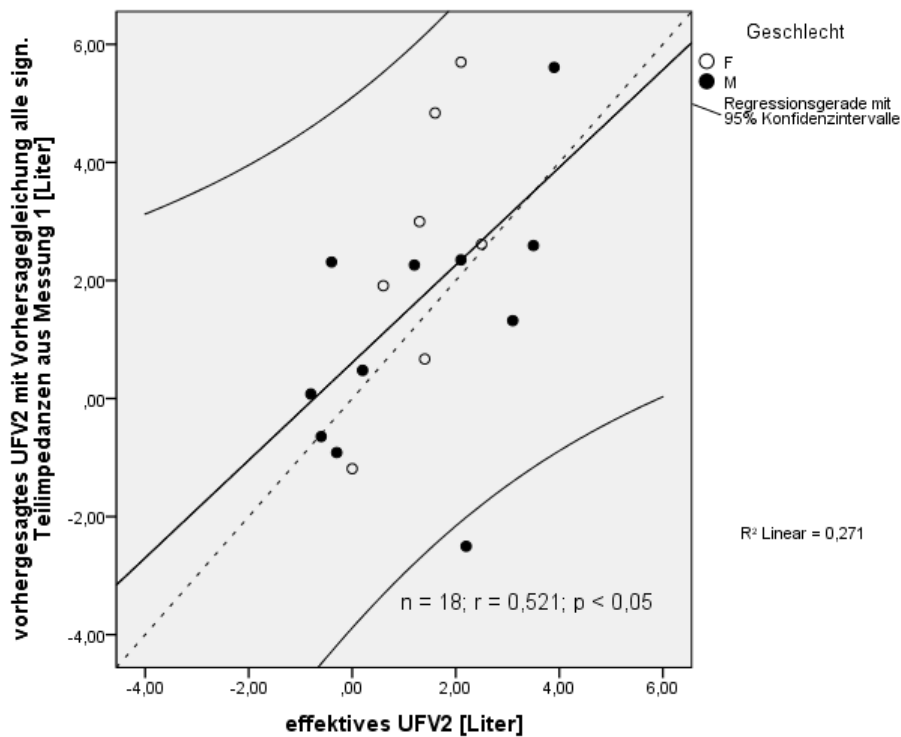


Abb. 53: effektives UFV2 im Vergleich zur Schätzung des UFV2 mithilfe der Vorhersagegleichung aus Messung 1;  $Z_5$  und  $Z_{403}$  alle signifikanten Teilimpedanzen

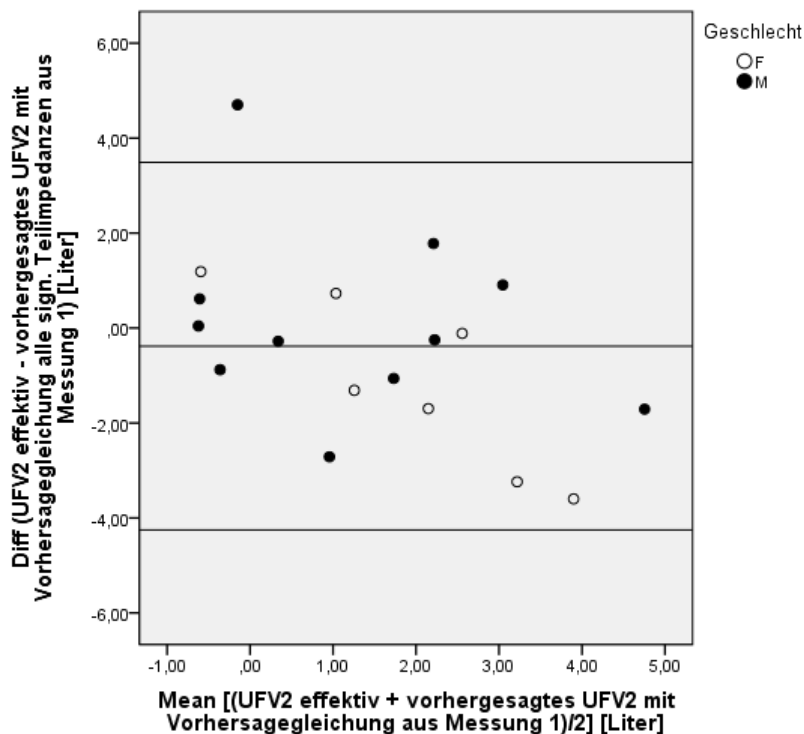


Abb. 54: Bland-Altman-Diagramm Schätzung des UFV2 mithilfe der Vorhersagegleichung aus Messung 1;  $Z_5$  und  $Z_{403}$  alle signifikanten Teilimpedanzen

Der Grund für die Diskrepanz der nahezu perfekten Vorhersage mit allen segmentalen Teilimpedanzen bei der Erstmessung und die augenscheinliche Ungenauigkeit bei der Schätzung des 2. UFV liegt in einer sogenannten Überanpassung („overfitting“) der Vorhersagegleichung für die Daten der Erstmessung, wobei zu viele unabhängige Variablen für die Stichprobengröße ( $N = 18$ ) in das Rechenmodell implementiert wurden. Dies hat zur Folge, dass das Modell zwar, wie in diesem Falle, besser auf die Daten der ersten Stichprobe angepasst ist, demgegenüber aber keine Übertragbarkeit auf die Stichprobe der Zweitmessung, sprich keine allgemein gültige Übertragbarkeit besteht. Deshalb wird auch empfohlen, die Zahl der Parameter in der Vorhersagegleichung auch möglichst klein zu halten.

### 3.4.3 Einfache Regression der segmentalen Teilimpedanzen

Um dieses Problem nun zu umgehen, wurde der Mittelwert aus den Verhältnissen der Impedanzwerte  $\frac{Z_{403;postHD}}{Z_{403;präHD}}$  der Segmente Arm, Thorax links, Abdomen links und Bein links berechnet, also die relativen Impedanzveränderungen gemittelt und dieser Wert in die einfache Regression implementiert, sodass analog zur Vorhersagegleichung mit dem Ganzkörperquotienten nur ein Parameter zur Schätzung dient.

Dieses Berechnungsmodell ergibt einen sehr hohen Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,829$ ,  $p < 0,001$  (Abb. 55) und, wie im Bland-Altman-Diagramm (Abb. 56) illustriert, eine 1,96-fache SD von  $\pm 1,50$  l.

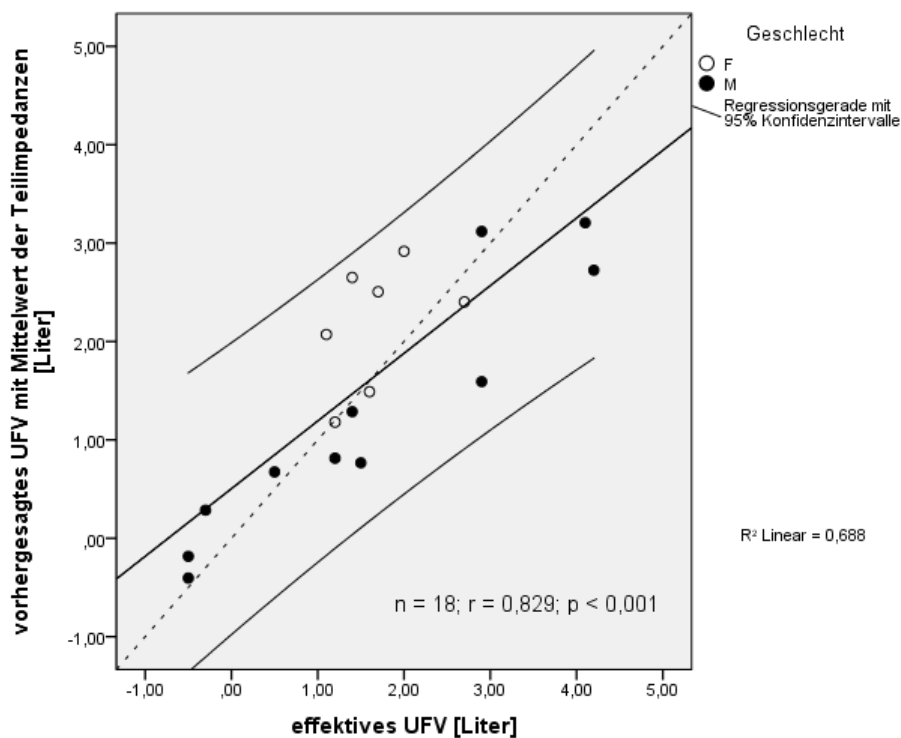


Abb. 55: effektives UFV im Vergleich zur Vorhersage des UFV mit dem Mittelwert der segmentalen Teilimpedanzquotienten

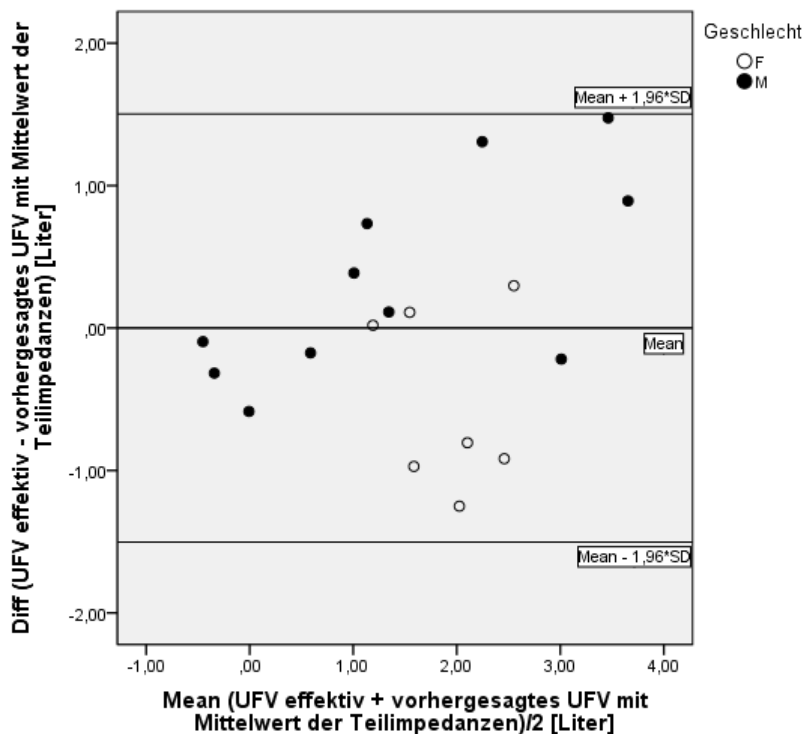


Abb. 56: Bland-Altman-Diagramm Vorhersage UFV mit dem Mittelwert der segmentalen Teilimpedanzquotienten

Im nächsten Schritt wurde noch versucht, auf die unterschiedlichen anatomischen Gegebenheiten der einzelnen Segmente Arm, Thorax, Abdomen und Bein einzugehen, zeigte doch die Arbeit von Chanchairujira et al. (*Chanchairujira et al., 2001*), dass ca. 70% des UFV aus dem Rumpfbereich stammen, 20% aus den Beinen und 10% aus den Armen. So wurde ein neuer, gewichteter Mittelwert der segmentalen Teilimpedanzquotienten ermittelt, in dessen Berechnung zu jeweils 35% die relativen Impedanzwertveränderungen von Thorax und Abdomen, zu 20% jene des Beines und zu 10% jene des Armes eingingen. Dieser gewichtete Mittelwert wurde dann in der Regressionsgleichung als unabhängige Variable eingefügt.

Mit diesem Modell ergibt sich für die Vorhersage des ersten UFV ebenfalls eine sehr hohe Korrelation mit  $r = 0,807$ ,  $p < 0,001$  mit einer Schwankungsbreite von  $\pm 1,59$  l (siehe Abb. 57 und 58).

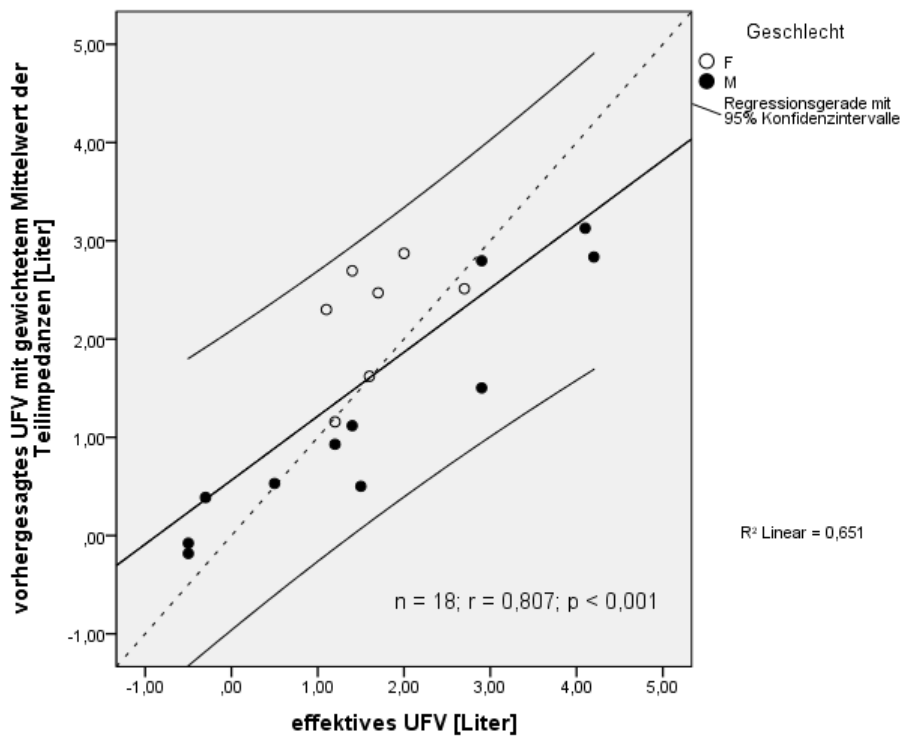


Abb. 57: effektives UFV im Vergleich zur Vorhersage des UFV mit dem gewichteten Mittelwert der segmentalen Teilimpedanzquotienten (35% Thorax, 35% Abdomen, 20% Bein, 10% Arm)

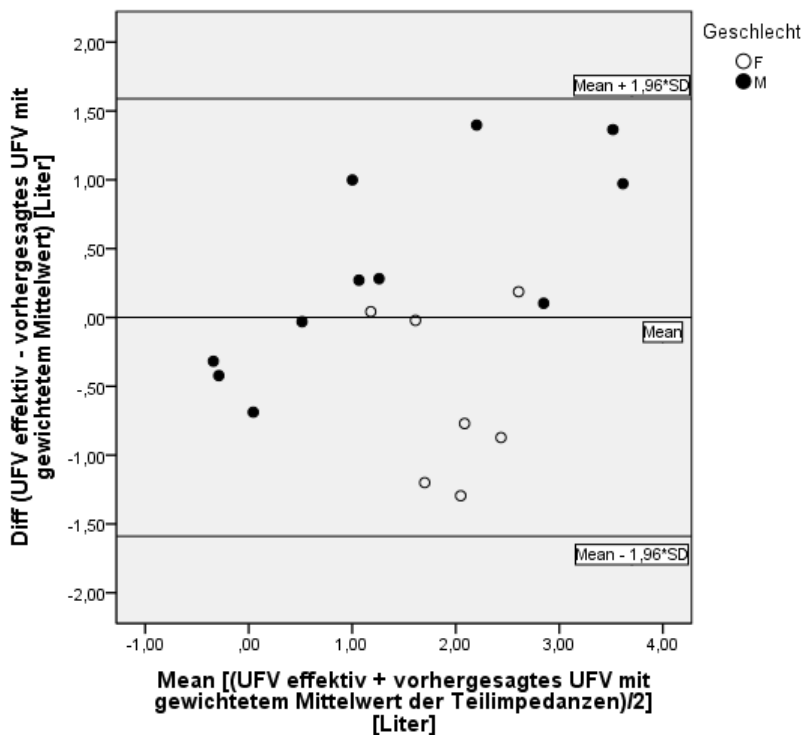


Abb. 58: Bland-Altman-Diagramm Vorhersage UFV mit dem gewichteten Mittelwert der segmentalen Teilimpedanzquotienten (35% Thorax, 35% Abdomen, 20% Bein, 10% Arm)

### 3.4.4 Vorhersage des 2. UFV mit den ermittelten einfachen Regressionsgleichungen

Da sich in der Vorhersage des 2. UFV mittels der Ganzkörpervorhersagegleichung keine Änderungen zu jener aus Kap. 3.4.2 ergeben ( $r = 0,689$ ,  $p < 0,01$ ; Mean  $-0,31 \text{ L} \pm 2,13 \text{ l}$ ) verweise ich diesbezüglich für die jeweiligen Abbildungen auf S. 73 und S. 74.

Für die Schätzung des 2. UFV ergibt sich bei Verwendung der Vorhersagegleichung für die gemittelten segmentalen Impedanzquotienten eine etwas schwächere Korrelation als bei der Ganzkörpermethode mit  $r = 0,658$ ,  $p < 0,01$  (Abb. 59). Im zugehörigen Bland-Altman-Diagramm (Abb. 60) zeigt sich eine Verschiebung der mittleren Differenz der UFV2-Schätzung auf  $-0,21 \text{ l}$  bei einer Schwankungsbreite von  $\pm 2,18 \text{ l}$ .

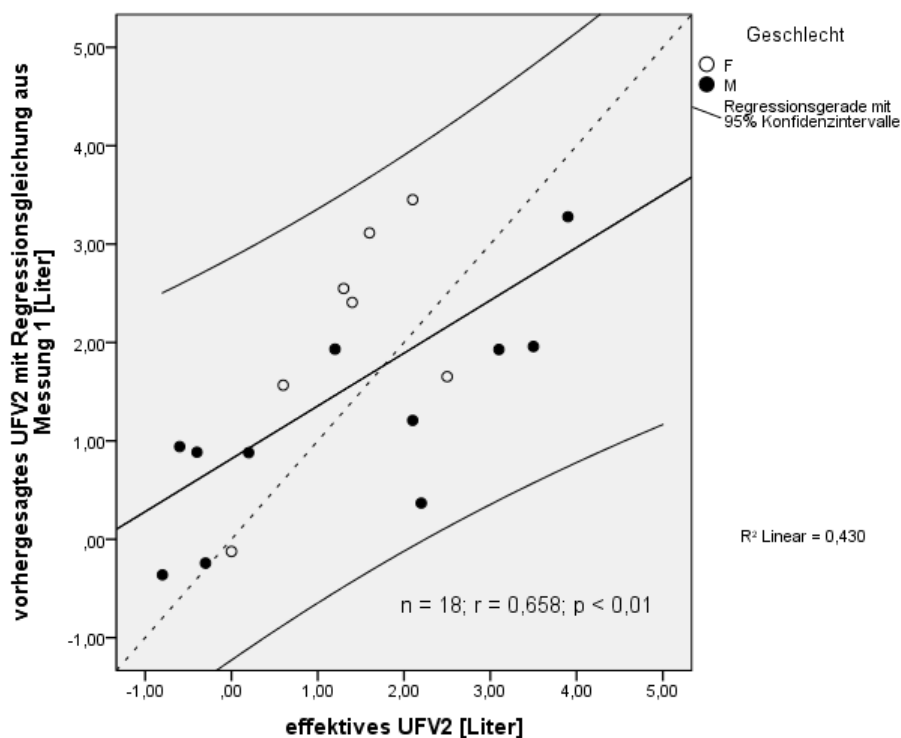


Abb. 59: effektives UFV2 im Vergleich zur Schätzung des UFV2 mithilfe der Vorhersagegleichung aus Messung 1; Mittelwert der segmentalen Impedanzquotienten

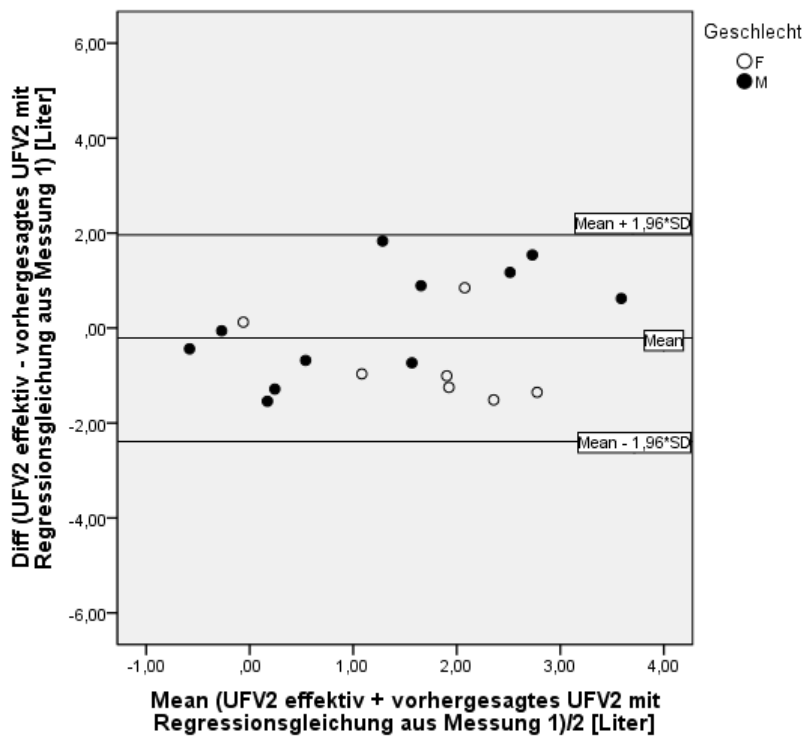


Abb. 60: Bland-Altman-Diagramm Schätzung des UFV2 mithilfe der Vorhersagegleichung aus Messung 1; Mittelwert der segmentalen Impedanzquotienten

Zu guter Letzt wurde der gewichtete Mittelwert der segmentalen Impedanzquotienten der Zweitmessung in die Regressionsgleichung aus Messung 1 eingesetzt und somit das 2. UFV geschätzt. Diese Schätzung ergibt eine noch etwas schwächere Korrelation mit  $r = 0,642$ ,  $p < 0,01$  (Abb. 61). Bei einer mittleren Differenz von  $-0,12$  l zeigt sich die Schwankungsbreite mit  $\pm 2,18$  l (Abb. 62) gleich groß wie unter Verwendung des ungewichteten Mittelwertes.

Im gepaarten t-Test unterschieden sich alle 3 Methoden nicht signifikant voneinander (p-Wert jeweils  $> 0,05$ ).

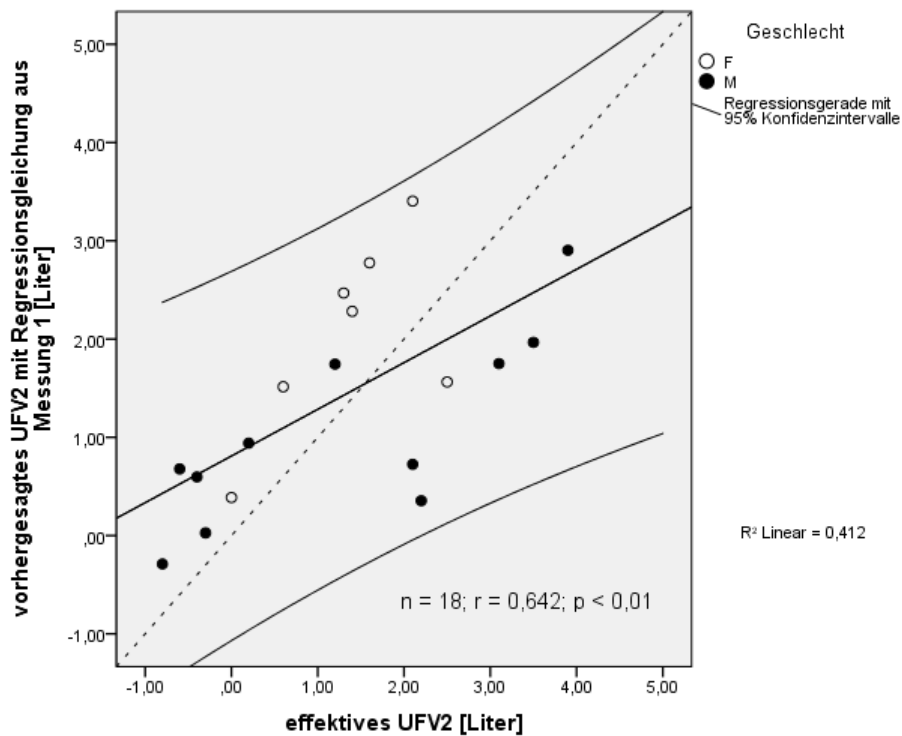


Abb. 61: effektives UFV2 im Vergleich zur Schätzung des UFV2 mithilfe der Vorhersagegleichung aus Messung 1; gewichteter Mittelwert der segmentalen Impedanzquotienten

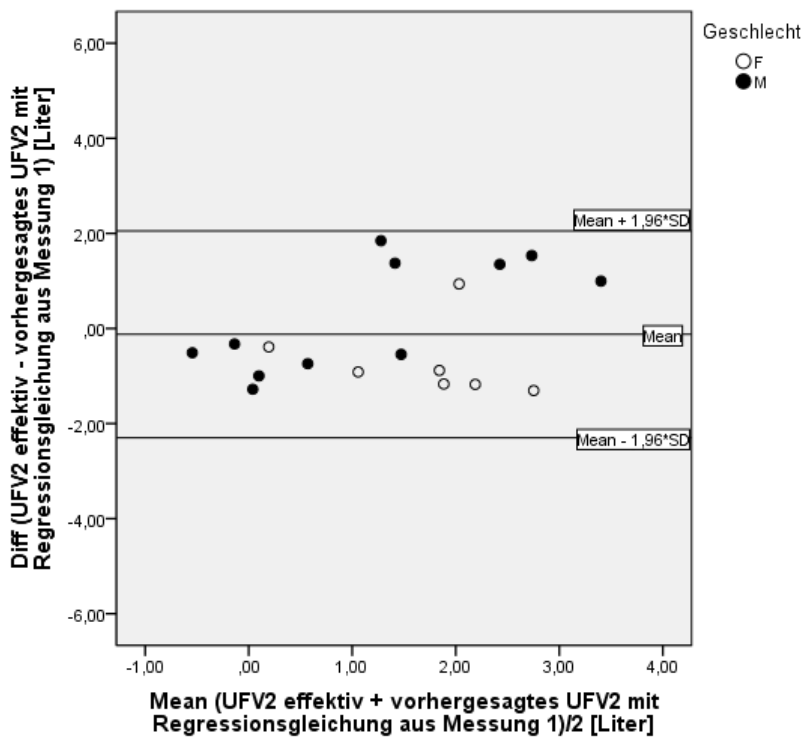


Abb. 62: Bland-Altman-Diagramm Schätzung des UFV2 mithilfe der Vorhersagegleichung aus Messung 1; gewichteter Mittelwert der segmentalen Impedanzquotienten

In Tab. 6 und 7 sind alle Ergebnisse noch einmal übersichtlich zusammengefasst:

<b>UFV Messung 1</b>	<b>Mean [I]</b>	<b>1,96 x SD [I]</b>		<b>R (p)</b>
<i>Ganzkörper Z<sub>403</sub></i>	0,00	+1,61	-1,61	0,803 (p<0,001)
<i>Thorax bds Z<sub>5</sub> Z<sub>403</sub></i> <i>Abdomen bds Z<sub>5</sub> Z<sub>403</sub></i>	0,00	+1,11	-1,11	0,911 (p<0,001)
<i>Alle sign. Teilimpedanzen Z<sub>5</sub></i> <i>Z<sub>403</sub></i>	0,00	+0,31	-0,31	0,993 (p<0,001)
<i>Mittelwert Thorax, Abdomen,</i> <i>Bein, Arm Z<sub>403</sub></i>	0,00	+1,50	-1,50	0,829 (p<0,001)
<i>Gewichteter Mittelwert Thorax,</i> <i>Abdomen, Bein, Arm Z<sub>403</sub></i>	0,00	+1,59	-1,59	0,807 (p<0,001)

Tab. 6: Zusammenfassung der jeweiligen Regressionsgleichungsergebnisse aus Messung 1

<b>UFV Messung 2</b>	<b>Mean [I]</b>	<b>1,96 x SD [I]</b>		<b>R (p)</b>
<i>Ganzkörper Z<sub>403</sub></i>	-0,31	+1,82	-2,45	0,689 (p<0,01)
<i>Thorax bds Z<sub>5</sub> Z<sub>403</sub></i> <i>Abdomen bds Z<sub>5</sub> Z<sub>403</sub></i>	-0,21	+1,79	-2,21	0,745 (p<0,001)
<i>Alle sign. Teilimpedanzen Z<sub>5</sub></i> <i>Z<sub>403</sub></i>	-0,38	+3,49	-4,25	0,521 (p<0,01)
<i>Mittelwert Thorax, Abdomen,</i> <i>Bein, Arm Z<sub>403</sub></i>	-0,21	+1,96	-2,39	0,658 (p<0,01)
<i>Gewichteter Mittelwert Thorax,</i> <i>Abdomen, Bein, Arm Z<sub>403</sub></i>	-0,12	+2,05	-2,30	0,642 (p<0,01)

Tab. 7: Zusammenfassung der Vorhersageergebnisse des UFV2 mithilfe der Vorhersagegleichungen aus Messung 1

### 3.5 Auswirkung der Ultrafiltration auf die jeweiligen Segmente

Abschließend sollte diese Arbeit auch die Fragestellung beleuchten, ob mithilfe der segmentalen Impedanzdaten Aussagen getroffen werden können, in welchen Körperregionen, bzw. in welchen Flüssigkeitsräumen es die größten Flüssigkeitsverschiebungen während der Ultrafiltration gibt. Um diese Frage beantworten zu können, wurde der bereits erwähnte Umstand genutzt, dass Wechselstrom unterschiedlicher Frequenz auch unterschiedliche Flüssigkeitskompartimente durchströmt (siehe Kap. 1.3.6.2, S. 33).

Deshalb wurden die Resistanzwerte von Thorax bds, Abdomen bds, Bein links, Bein rechts und Arm mit den Frequenzen 5 kHz (ECW) und 403 kHz (TBW) von vor und nach der Dialyse bei beiden Messzeitpunkten herangezogen und daraus mit Gl. 15 (Berechnung des Gesamtwiderstands aus zwei parallel geschalteten Einzelwiderständen), bzw. dessen Umformung (Gl. 16) die Resistanzwerte für das ICW gerechnet.

$$\frac{1}{R_{403}} = \frac{1}{R_5} + \frac{1}{R_{ICW}} \quad (\text{Gl. 15})$$

$$R_{ICW} = \frac{R_5 * R_{403}}{R_5 - R_{403}} \quad (\text{Gl. 16})$$

Im Anschluss konnten dann die relativen Resistanzwertveränderungen, bedingt durch die Ultrafiltration, in allen untersuchten Segmenten mit der Bildung von Quotienten ( $R_{5;\text{postHD}}/R_{5;\text{präHD}}$ ;  $R_{ICW;\text{postHD}}/R_{ICW;\text{präHD}}$ ;  $R_{403;\text{postHD}}/R_{403;\text{präHD}}$ ) ermittelt und somit auf die Veränderungen in den jeweiligen Flüssigkeitskompartimenten (ECW, ICW respektive TBW) rückgeschlossen werden.

Die höheren Resistanzwerte nach der Dialyse begründen sich darin, dass durch die Ultrafiltration leitende Flüssigkeit aus dem Körper entfernt wird und dementsprechend der Widerstand für den Strom steigt.

So zeigt sich, dass in allen untersuchten Segmenten die Resistanzwerte bei 5 kHz (ECW) die größte relative Änderung erfahren, gefolgt von den Resistanzwerten bei 403 kHz (TBW). Am geringsten fällt die Veränderung im Intrazellulärraum aus, wobei auffällt, dass die relative Veränderung im ICW des linken Beines als einziges Kompartiment  $< 1$  ist, sprich die Werte nach der Dialyse kleiner sind (-2,2%) als vor der Dialyse und dementsprechend einen Netto-Flüssigkeitseinstrom in den Intrazellulärraum anzeigt. Innerhalb des Extrazellulärraumes weist das rechte Bein die höchste relative Änderung mit 16,75%, der Arm die geringste mit 11,35% auf. Im Kompartiment des TBW offenbart sich analog dazu ebenfalls die größte Veränderung im rechten Bein (12,62%), die geringste wiederum im Arm (9,21%).

Bezüglich ICW zeigt das Thorax-Segment die größte Veränderung mit 9,07%, der niedrigste Wert findet sich im bereits erwähnten linken Bein mit -2,2%.

Im gepaarten t-Test unterschieden sich die Flüssigkeitskompartimente bei den jeweiligen Segmenten signifikant voneinander, einzige Ausnahme davon war der Vergleich ICW vs. TBW von Thorax bds. mit einem  $p = 0,051$ .

In Tab. 8, bzw. in Abb. 63 sind die jeweiligen Ergebnisse gesammelt respektive graphisch veranschaulicht, in Tab. 8 sind zusätzlich die Werte für die Ganzkörpermessung zum Vergleich notiert.

<b>Segmente</b>	<b><u>Flüssigkeitskompartimente</u></b>			<b><u>Signifikanzniveau p</u></b>		
	<b>ECW</b>	<b>ICW</b>	<b>TBW</b>	<b>ECW vs. ICW</b>	<b>ECW vs. TBW</b>	<b>ICW vs. TBW</b>
<i>Thorax bds</i>	1,1198	1,0907	1,1119	<0,05	<0,05	0,051, ns
<i>Abdomen bds</i>	1,1367	1,0588	1,1192	<0,001	<0,001	<0,001
<i>Bein li</i>	1,1467	0,978	1,1015	<0,001	<0,001	<0,001
<i>Bein re</i>	1,1675	1,0205	1,1262	<0,001	<0,001	<0,001
<i>Arm</i>	1,1135	1,0237	1,0921	<0,01	<0,001	<0,01
<i>Ganzkörper</i>	1,1174	1,0314	1,0975	<0,001	<0,001	<0,01

Tab. 8: relative Veränderungen der Resistanzwerte in den einzelnen Segmenten und in den jeweiligen Flüssigkeitskompartimenten durch die Ultrafiltration mit den dazugehörigen Signifikanzniveaus im gepaarten t-Test; im Vergleich dazu die Daten der Ganzkörpermessung

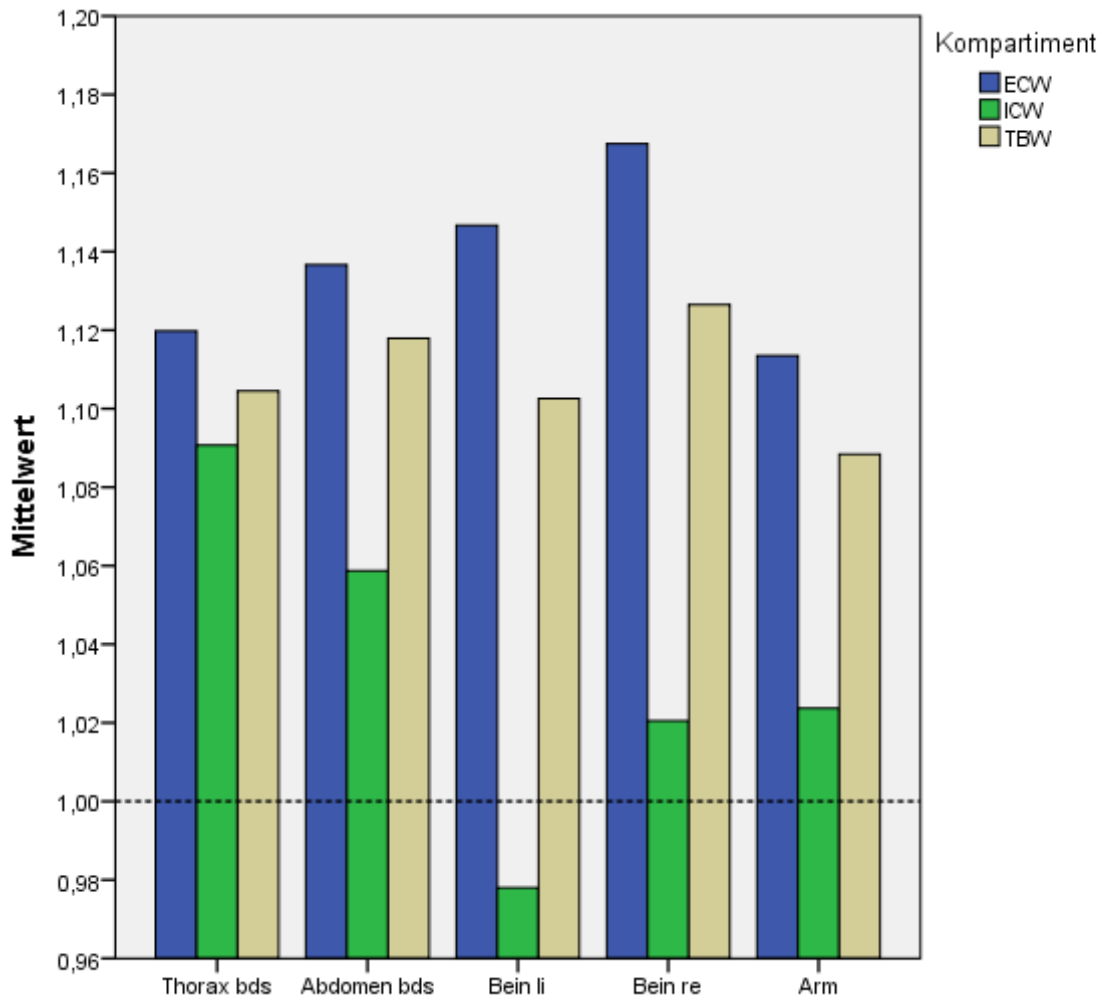


Abb. 63: relative Veränderungen der Resistanzwerte in den jeweiligen Segmenten aufgrund der Ultrafiltration

## 4 Diskussion

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, spielt eine genaue Trockengewichtsbestimmung zur Vorschreibung eines adäquaten Ultrafiltrationsvolumens eine unentbehrliche Rolle für HämodialysepatientInnen, um längerfristig die dialyseassoziierte Morbidität und Mortalität zu senken. Zu diesem Zwecke wurde über die letzten Jahre eine Vielzahl an Studien publiziert, die die Bioimpedanz als eine vielversprechende und objektive Methode zur Evaluierung des Flüssigkeitshaushaltes erachtet.

Diese Arbeit stellt, soweit bekannt, die erste dar, in der mithilfe des ImpediMed SFB7 das UFV bei HD-PatientInnen geschätzt und der Frage nachgegangen wurde, ob bei der eben erwähnten Schätzung die Verwendung von segmentalen Messdaten der Ganzkörpermessung überlegen ist. Darüber hinaus wurden die grundsätzliche Reproduzierbarkeit dieser Methode, der Einsatz bisweilen publizierter Vorhersagegleichungen zur Schätzung des UFV und die Auswirkung der Dialyse auf die unterschiedlichen Flüssigkeitsräume und Segmente untersucht.

Hinsichtlich Reproduzierbarkeit zeigte sich in allen untersuchten Segmenten eine sehr gute Übereinstimmung der Messwerte, die im Abstand von einer Woche erhoben wurden. So konnte auch davon ausgegangen werden, dass die Schwankung der Messergebnisse in dieser relativ kurzen Zeit nicht durch massive Veränderungen des Körperbaus, bzw. der Körperzusammensetzung beeinflusst wurde, sondern die PatientInnen bei der Zweitmessung in einer ähnlichen körperlichen Konstitution wie bei der Erstmessung zur Verfügung standen. Somit kann durchaus der Schluss gezogen werden, dass die Bioimpedanztechnik bei wiederholten Messungen zu gleichen Ergebnissen führt und bestätigt dahingehend andere Arbeiten (*Basso et al., 2013*) (*Lukaski et al., 1985*) (*Raimann et al., 2008*) mit gleichem Fazit.

Erwähnenswert ist in dieser Hinsicht noch die Diskrepanz zwischen den Impedanzwerten der Ganzkörpermessung und den Summen der Impedanzwerte der einzelnen Segmente (Arm, Thorax, Abdomen, Bein). Diese Werte sollten

optimalerweise deckungsgleich sein, divergieren aber in dieser Arbeit relativ konstant, sodass die Summe der segmentalen Impedanzwerte ca. 40% größer ist als der Ganzkörperwert (vgl. Tab. 3, S. 55). Da diese relativ konstante Abweichung auch bei der Zweitmessung auftrat, bzw. auch bei den unterschiedlichen Frequenzen auszumachen war, liegt der Grund dafür vermutlich in der Messmethodik selbst, die zu falsch hohen Ergebnissen der segmentalen Impedanzwerte führte. So fanden sich auch in zwei anderen Arbeiten (*Baumgartner et al., 1989*) (*Fuller et al., 1989*) größere Summen der segmentalen Impedanzwerte gegenüber dem Ganzkörperwiderstandswert. Eine Erklärung dafür lieferten Organ et al., die beschrieben, dass die Diskrepanz durch eine ungleiche Messanordnung verursacht wird, genauer gesagt wenn unterschiedliche Elektrodenpositionen zur Strominjektion verwendet werden. Die Verwendung von Elektroden zur Stromeinleitung nahe am jeweiligen zu messenden Segment verändert und verstärkt das lokale Stromfeld und verursacht eine erhöhte Spannung über dem Segment, was schlussendlich zu erhöhten Widerstandswerten führt. Dementsprechend empfehlen die AutorInnen eine einheitliche Positionierung der Stromeinleitung, um in weiterer Folge die segmentalen und die Ganzkörperwerte vergleichen zu können. (*Organ et al., 1994*)

Dieser Umstand hatte auf die weitere Arbeit keine Auswirkung, da in der Folge nur auf Werte der Ganzkörpermessung, bzw. auf die relativen Veränderungen der einzelnen Messwerte zurückgegriffen wurde.

Nichtsdestotrotz spiegeln auch die hier vorliegenden Daten die Tatsache wider, dass der Hauptanteil der Ganzkörperimpedanz durch die Extremitäten bedingt ist und der Thorax und das Abdomen nur einen relativ kleinen Teil dazu beitragen (vgl. Tab. 3, S. 55). (*Organ et al., 1994*) (*Zhu et al., 1998b*)

Um nun zu überprüfen, inwieweit sich bereits veröffentlichte und validierte Vorhersagegleichungen auf das Patientengut dieser Arbeit übertragen lassen, wurden drei gängige BIA-Formeln und eine modifizierte BIS-Formel ausgewählt, in diese die jeweiligen Messdaten eingesetzt, damit das TBW vor und nach der Dialyse berechnet und dementsprechend das UFV erhoben. An dieser Stelle sei auch zu diskutieren, dass die hier verwendete Annahme des UFV als

Gewichtsdifferenz von vor und nach der Dialyse zwar nicht optimal ist, andere Arbeiten aber durchaus zeigten, dass kein signifikanter Unterschied zwischen UFV und Gewichtsdifferenz besteht. (*Abbas et al., 2014*) (*Tapolyai et al., 2014*) (*Zhu et al., 1998*)

Alle drei untersuchten BIA-Formeln lieferten eine proportionale Überschätzung des UFV mit steigendem tatsächlichen UFV. Dies ist insofern erklärbar, als die BIA-Formeln von Kushner und Deurenberg anhand eines gesunden Probandengutes und jene von Hannan anhand chirurgischer PatientInnen erstellt wurden (*Kyle et al., 2004*), sprich Personen mit nahezu normalem Flüssigkeitshaushalt. So ist es auch nicht verwunderlich, dass der Einsatz dieser Vorhersagegleichungen bei PatientInnen mit gestörter Homöostase, wie bei den hier vorliegenden ProbandInnen, zu diskrepanten Ergebnissen führte. Diese Erkenntnis spiegelt das grundsätzliche Problem der allgemeinen Übertragbarkeit von empirisch gewonnenen BIA-Vorhersagegleichungen wider, unterscheiden sich doch die einzelnen zu untersuchenden Populationen in zahlreichen Faktoren wie unterschiedliche Körperzusammensetzung, Gewebehydrierung, Vorhandensein von Krankheiten, Alter, Geschlecht, etc... voneinander. Dementsprechend führt eine unkritische und unspezifische Anwendung dieser Formeln direkt zu einer Unschärfe in deren Ergebnissen. So wird auch empfohlen, dass nur populationsspezifische BIA-Formeln verwendet, bzw. im Umkehrschluss die Ergebnisse von allgemeinen Vorhersagegleichungen bei Personen mit abweichender Körperzusammensetzung nur mit Vorsicht interpretiert werden sollen. (*Kyle et al., 2004b*)

Bei der Vorhersage des UFV mithilfe der BIS-Formel von Moissl und KollegInnen wurde deren Berechnungsgrundlage in dieser Arbeit insofern modifiziert, als die Werte  $R_5$  und  $R_{403}$  die ursprünglichen Werte  $R_0$  und  $R_\infty$  ersetzten. Diese Abänderung ist deshalb gerechtfertigt, da Seoane et al. in ihrer Arbeit eine geringfügig schlechtere Korrelation bei der Vorhersage des ECW und TBW mit den extrapolierten Werten  $R_0$  und  $R_\infty$  als mit gemessenen Werten niedriger respektive hoher Frequenzen dokumentierten. Dies führten die Autoren auf einen Fehler durch die Extrapolation der gemessenen Daten auf die nichtmessbaren Werte zurück. (*Seoane et al., 2015*)

Interessanterweise überschätzte die Vorhersage mit diesem Ansatz das tatsächliche UFV nicht mehr in dem Ausmaß wie die vorangegangenen drei BIA-Formeln und war mit einer mittleren Differenz von -1,15 l zum tatsächlichen UFV die genaueste aller 4 untersuchten Gleichungen. Eine mögliche Erklärung könnte darin liegen, dass Moissl et al. in ihrer Berechnung den BMI miteinbeziehen und mit dem Einschluss des Verhältnisses von Körpergewicht zu Körpergröße dementsprechend ein genaueres Abbild des Körpers erhalten.

Nichtsdestotrotz sind die hier berechneten UFV-Werte, deren mittlere Differenzen (-1,15 l Formel Moissl bis -4,02 l Formel Kushner) und deren 95%-KI ( $\pm 3,28$  l Formel Deurenberg bis  $\pm 5,75$  l Formel Kushner) bei einem tatsächlichen mittleren UFV von 1,56 l (95%-KI  $\pm 2,76$  l) unbefriedigend und lassen darauf schließen, dass der Einsatz dieser Formeln mit Messdaten, die direkt vor und nach einer Dialysesitzung erhoben werden, für eine genaue Schätzung von Flüssigkeitsverschiebungen während der Dialyse ungeeignet ist. Hauptgrund dafür könnte der schon vorab öfters beschriebene Umstand sein, dass sich der Körper direkt nach der Dialyse in einem Dysäquilibrium befindet und es einige Zeit braucht, bis sich wieder ein Gleichgewichtszustand einstellt. So wurden die Messungen nach der Dialyse ca. 15 Minuten nach Beendigung der Ultrafiltration durchgeführt, in denen vermutlich noch kein völliger Ausgleich zwischen Interstitium und Plasmaraum stattfinden konnte. Konsequenz daraus war vermutlich eine falsch niedrige TBW-Schätzung mit allen Formeln nach der Dialyse und somit ein daraus resultierendes falsch hohes UFV. Wabel et al. haben in einer ihrer Arbeiten auch aufzeigen können, dass sich die Schätzungen der unterschiedlichen Flüssigkeits- und Körperkompartimente zwischen den Zeitpunkten unmittelbar nach der Dialyse und 30 Minuten danach erheblich veränderten. Die AutorInnen vermuteten dahinter die Folge von durch die Dialyse hervorgerufenen Effekten, z.B. Vasokonstriktion, die zu inhomogenen Zuständen in PatientInnen führen kann. (Wabel et al., 2007)

Dahingehend wird empfohlen, Messungen nicht unverzüglich nach Behandlungsende durchzuführen, sondern für eine verlässliche Messung nach der Dialyse mindestens 30 Minuten zu warten.

Als Hauptfragestellung dieser Arbeit wurde anschließend überprüft, ob eine Schätzung des UFV mit segmentalen Impedanzdaten genauere Ergebnisse liefert als mit den Ganzkörperimpedanzdaten. Zu diesem Zweck wurden die relativen Veränderungen der jeweiligen Impedanzdaten und nicht die absoluten Differenzen herangezogen, da von Natur aus individuell unterschiedliche Ausgangswerte vorliegen und dementsprechend absolute Veränderungen schlecht vergleichbar sind (z.B.: Pat. A: vor Dialyse 100  $\Omega$ , nach Dialyse 110  $\Omega$ ; Pat. B: vor Dialyse 300  $\Omega$ , nach Dialyse 330  $\Omega$ ; relative Veränderung in beiden Fällen 10%, absolute Veränderung Pat. A 10  $\Omega$ , Pat. B 30  $\Omega$ ).

So zeigte sich zu Beginn mithilfe der multiplen Regression eine scheinbare Überlegenheit der segmentalen Impedanzdaten ( $r = 0,911$ , 95%-KI  $\pm 1,11$  I bei Thorax und Abdomen bds.;  $r = 0,993$ , 95%-KI  $\pm 0,31$  I bei Einfügen aller signifikanten Teilimpedanzen) gegenüber der Ganzkörperdaten ( $r = 0,803$ , 95%-KI  $\pm 1,61$  I) bei der Erstmessung, dies war aber dem Umstand des sogenannten „overfittings“ geschuldet, auf das in Kap. 3.4.2 bereits eingegangen wurde. Dementsprechend demaskierte sich dieser Fehler in der Vorhersage des 2. UFV, bei der vor allem die zuvor nahezu perfekte Vorhersage mit allen signifikanten Teilimpedanzen das schlechteste Ergebnis ( $r = 0,521$ , 95%-KI  $\pm 3,57$  I) lieferte.

Unklar bleibt hingegen die Verwertbarkeit, bzw. Gültigkeit der Regressionsgleichung, in welche  $Z_5$ - und  $Z_{403}$ -Quotienten von Thorax und Abdomen bds. eingingen, zeigte diese doch auch in der Vorhersage des 2. UFV eine tendenziell genauere Schätzung im Vergleich zur Ganzkörpermethode ( $r = 0,745$ ,  $\pm 2,00$  I vs.  $r = 0,689$ ,  $\pm 2,13$  I).

Als neuer Berechnungsansatz wurde daraufhin eine einfache Regression gewählt, in welche die gemittelten und die gewichteten Quotienten der segmentalen Daten implementiert wurden. Bei Durchführung dieser zur Erstellung der Vorhersagegleichungen für die Schätzung des 2. UFV dokumentierte sich nur ein tendenziell besseres Ergebnis für die gemittelten ( $r = 0,829$ ,  $\pm 1,50$  I) und gewichteten ( $r = 0,807$ ,  $\pm 1,59$  I) segmentalen Impedanzquotienten gegenüber der Ganzkörperdaten ( $r = 0,803$ ,  $\pm 1,61$  I), wobei sich in der Vorhersage des 2. UFV kein signifikanter Unterschied zwischen diesen 3 Methoden nachweisen ließ (p-Wert im gepaarten t-Test jeweils  $> 0,05$ ).

Eine mögliche Erklärung dafür wäre die hohe Korrelation innerhalb der Impedanzquotienten. Analog zu den Resistanzquotienten für das TBW in Tab. 8 auf S. 88 unterscheiden sich die in der Regression verwendeten gemittelten und gewichteten Impedanzquotienten nur marginal von dem Ganzkörperquotienten und so zeigen die Ergebnisse dieser Untersuchung eine nur tendenzielle Verbesserung. Aufgrund der unterschiedlichen Querschnittsflächen trägt auch in dieser Arbeit der Rumpfbereich mit dem anzunehmenden größten Flüssigkeitsgehalt die niedrigsten Impedanzwerte und umgekehrt die Extremitäten mit geringerem Flüssigkeitsgehalt die weitaus größeren Impedanzwerte bei, sodass hier die relativen Änderungen der Impedanzwerte vermutlich nicht die absoluten Flüssigkeitsvolumensverschiebungen widerspiegeln. Dies wurde in absoluten Zahlen auch schon in der Arbeit von Abbas et al. für die segmentalen Veränderungen der Extrazellulärflüssigkeit nachgewiesen, wie in Abb. 64 illustriert. (Abbas et al., 2014).

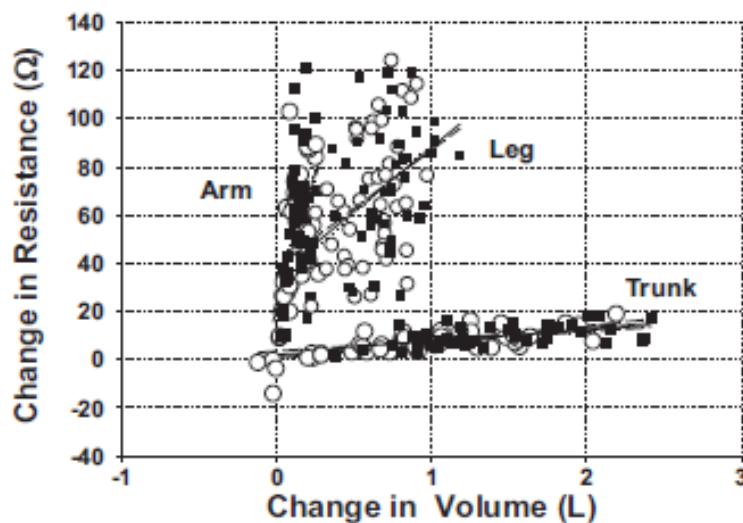


Abb. 64: Zusammenhang zwischen Resistanzwertveränderung und Veränderung des ECW im Arm, Bein (Leg) und Rumpfbereich (Trunk) (Abbas et al., 2014)

Dahingehend wurde versucht, diesen Umstand mithilfe eines gewichteten Quotienten auszugleichen, dies brachte aber auch keine signifikante Verbesserung. Darüber hinaus muss auch hier der vermutlich zu frühe Messzeitpunkt nach der Dialyse diskutiert werden, der für die Ermittlung valider Regressionsgleichungen einen eventuell erheblichen Störfaktor darstellte. Konsequenterweise müssten weitere Untersuchungen den Einfluss des

Messzeitpunktes nach der Dialyse evaluieren, um dahingehend auch Aussagen darüber treffen zu können. Einen weiteren limitierenden Faktor stellte die geringe Stichprobengröße mit  $N = 18$  dar, mit der diese Berechnung durchgeführt wurde. Diesbezüglich wäre ein größeres Probandengut notwendig, um präzisere Regressionsmodelle erstellen und etablieren zu können. Nichtsdestotrotz konnten mit unseren erstellten Regressionsgleichungen genauere Vorhersagen des UFV als mit der Gleichung nach Moissl et al. gemacht werden, wie die gegenübergestellten Bland-Altman-Diagramme (Abb. 65 - 67) augenscheinlich illustrieren:

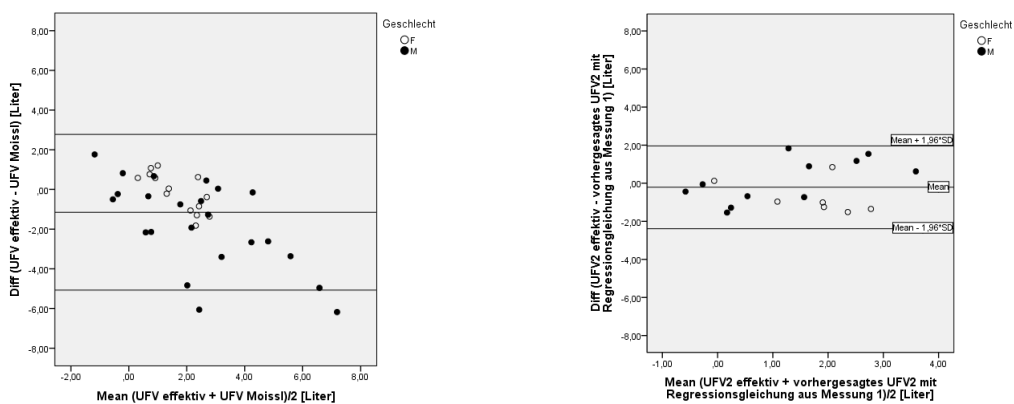


Abb. 65 Gegenüberstellung UFV-Vorhersage, links Moissl et al., rechts Ganzkörperquotienten

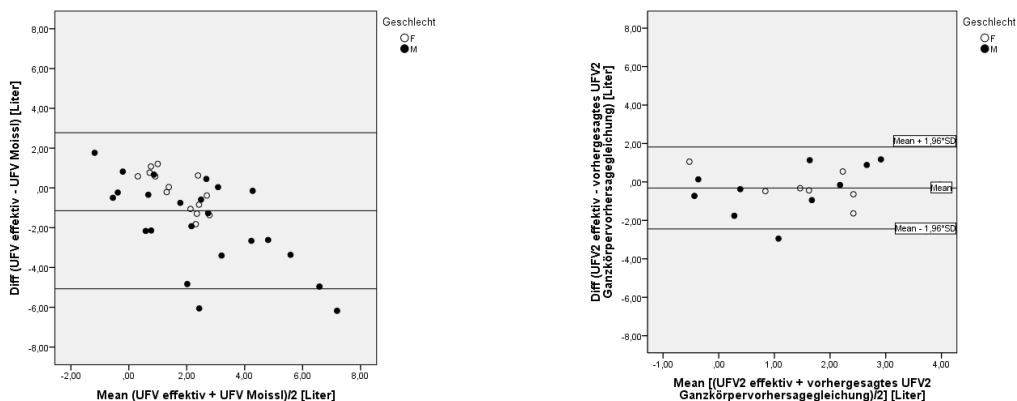


Abb. 66: Gegenüberstellung UFV-Vorhersage, links Moissl et al., rechts gemittelte segmentale Impedanzquotienten

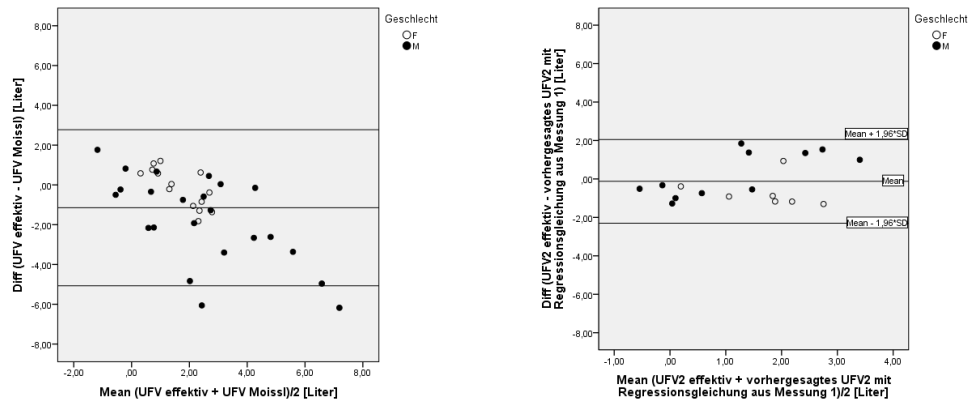


Abb. 67: Gegenüberstellung UFV-Vorhersage, links Moissl et al., rechts gewichtete segmentale Impedanzquotienten

Abschließend sollte der Frage nachgegangen werden, in welchen Flüssigkeitskompartimenten, bzw. in welchen Körpersegmenten es die größten Flüssigkeitsverschiebungen während der Hämodialyse gibt. Dahingehend lassen unsere Ergebnisse erkennen, dass der Extrazellulärraum in allen Segmenten am meisten von der Ultrafiltration betroffen ist und bestätigen auf diese Weise vorangegangene Arbeiten (*Tapolyai et al., 2014*) (*Jeong et al., 2015*) (*Lindsay et al., 2003*) (*Jain et al., 2008*).

Hinsichtlich der Segmente zeigten sich hier die größten relativen Veränderungen in den Beinen, gefolgt von Abdomen, Thorax und Arm. Dies könnte auch eine Erklärung dafür sein, warum bei DialysepatientInnen in vielen Fällen ein Wadenkrampf das Erstsymptom einer möglichen Volumendepletion darstellt, versucht doch der Körper auf Kosten der Extremitäten, darunter vor allem der Beine, das zentrale Blutvolumen während der Dialyse durch verstärkte Plasmaauffüllung in diesen Gebieten stabil zu halten. (*Lindsay et al., 2003*) (*Shulman et al., 2001*)

Abbas et al. beschrieben in ihrer Untersuchung auch den Einfluss der Ultrafiltrationsrate auf die Segmente, ergab sich darin in der Gruppe mit hoher Rate ein verstärkter Entzug von ECW aus dem Rumpfbereich, wohingegen bei niedrigerer Filtrationsrate ein gleichmäßiger Entzug über alle Segmente vorzufinden war. (*Abbas et al., 2014*)

Die Ultrafiltration hatte demgegenüber geringere Auswirkungen auf den Intrazellulärraum, ergab sich vor allem an den Extremitäten eine nur marginale Veränderung der Resistanzwerte. Interessanterweise stellte sich eine nicht zu vernachlässigende Änderung im Abdomen und vor allem im Thoraxbereich dar. Diese Beobachtung wurde bereits in der Arbeit von Jain et al. dokumentiert, in der eine Zunahme des ICW in den Extremitäten (entspricht relative Resistanzveränderung  $< 1$ ) und eine Abnahme im Rumpfbereich (entspricht relative Resistanzveränderung  $> 1$ ) während der Dialyse beschrieben wurde. (Jain et al., 2008)

So zeugt auch das Ergebnis der relativen Resistanzveränderung am linken Bein in dieser Arbeit mit 0,978 (= - 2,2%) von einem Flüssigkeitsshift in den Intrazellulärraum während der Dialyse, wobei im rechten Bein (+ 2,05%) und im Arm (+ 2,37%) das nicht der Fall war. Als mögliche Erklärung werden unbekannte osmotische Verschiebungen am Ende der Dialyse diskutiert, für die Extremitäten könnte dabei eine schnelle und umfangreiche Entfernung des Harnstoffes mit einhergehender Verringerung des osmotischen Druckes für die Verschiebung von Plasmaflüssigkeit aus dem Extra- in den Intrazellulärraum verantwortlich sein. (Jain et al., 2008)

Die Differenzierung der einzelnen Körpersegmente ist nur mit dem Einsatz der segmentalen Methode zu erfassen und zeigt damit augenscheinlich deren Vorteil gegenüber der Ganzkörpermessung auf. Da letzteres zwischen den einzelnen Segmenten nicht unterscheiden kann, treten substantielle Fehler auf, wenn große Volumsänderungen im Rumpfbereich nur durch kleine Veränderungen in der Ganzkörperimpedanz reflektiert werden. Vice versa haben kleine Volumsänderungen in den Extremitäten große Auswirkungen auf die Ganzkörperwiderstandswerte. (Abbas et al., 2014)

Unabhängig davon könnte die Dokumentation der relativen Impedanzwertveränderungen von ECW und ICW auch bei klinischen Fragestellungen hilfreich sein. So lassen sich mithilfe der Daten für ECW Aussagen über den Flüssigkeitshaushalt, für ICW Aussagen über die Körperzusammensetzung treffen, da diese eng mit der Muskelmasse in

Zusammenhang stehen. Diesbezüglich könnten wiederholte akkurate segmentale Messungen und die daraus resultierenden relativen Impedanzwertveränderungen die Differenzierung von möglichen Gründen einer Körpergewichtszunahme (Flüssigkeitsüberladung vs. Zunahme an Muskelmasse) oder eines Gewichtsverlustes (Dehydrierung vs. Verlust an Muskelmasse) erleichtern. (*Zhu et al., 2006*)

Zusammenfassend konnte mit dieser Arbeit gezeigt werden, dass sowohl die segmentalen, als auch die Ganzkörperbioimpedanzdaten intraindividuell sehr gut reproduzierbar sind. Demgegenüber lässt sich festhalten, dass der Einsatz von unspezifischen BIA-Vorhersagegleichungen zur Detektion von Flüssigkeitsverschiebungen bei DialysepatientInnen ungeeignet ist und auch das BIS-Modell nach Moissl et al. diesbezüglich eine zu unpräzise Schätzung liefert. Weiters ergab sich eine nur gering bessere Schätzung des ersten UFV mithilfe segmentaler Impedanzdaten gegenüber Ganzkörperimpedanzdaten, dieser Trend ließ sich aber in der Vorhersage des zweiten UFV nicht signifikant nachweisen. Nichtsdestotrotz brachten die hier in der Arbeit erstellten Regressionsgleichungen genauere Vorhersagen für das UFV als die bisher publizierten Vorhersagegleichungen. Schließlich konnte auch dargelegt werden, dass der hauptsächliche Flüssigkeitsentzug während der Hämodialyse über den Extrazellulärraum stattfindet und der Intrazellulärraum nur im Thorax- und Abdomenbereich relevant betroffen ist.

Zur endgültigen Beantwortung der aufgestellten Hypothese wären eine größere Stichprobe und eine zusätzliche Berechnung der absoluten Flüssigkeitsvolumina mit der Ganzkörpermethode und der segmentalen Methode vor und nach einer Dialysesitzung notwendig, um statistisch signifikante Unterschiede zu erreichen. Ein weiteres Augenmerk muss auf die Messmethodik selbst gelegt werden, um etwaige Fehlerquellen ausschließen zu können. Darüber hinaus wäre ein standardisiertes Protokoll zur Elektrodenpositionierung und betreffend die Messzeitpunkte hilfreich, um die Untersuchungen mit segmentaler Messmethodik und konsekutiv deren Ergebnisse besser vergleichen zu können.

Nichtsdestotrotz liefert diese Arbeit wertvolle Informationen über den Einsatz der Bioimpedanztechnik bei DialysepatientInnen und soll einerseits als Grundlage für weitere Untersuchungen dienen, andererseits aber auch dazu beitragen, dass diese Methode in naher Zukunft in verschiedenen klinischen Disziplinen praktische Anwendung findet.

## Literaturverzeichnis

**Abbas**, Samer R.; Zhu, Fansan; Kaysen, George A.; Kotanko, Peter; Levin, Nathan W. (2014): Effect of change in fluid distribution in segments in hemodialysis patients at different ultrafiltration rates on accuracy of whole body bioimpedance measurement. In: *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 116 (11), S. 1382–1389. DOI: 10.1152/jappphysiol.01361.2013.

**Agarwal**, Rajiv; Weir, Matthew R. (2010): Dry-weight: a concept revisited in an effort to avoid medication-directed approaches for blood pressure control in hemodialysis patients. In: *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 5 (7), S. 1255–1260. DOI: 10.2215/CJN.01760210.

**Ando**, Y.; Yanagiba, S.; Asano, Y. (1995): The inferior vena cava diameter as a marker of dry weight in chronic hemodialyzed patients. In: *Artificial organs* 19 (12), S. 1237–1242. [Abstract]

**ARGE** Österreichisches Dialyse- und Transplantationsregister (2015): Jahresbericht 2013 [Powerpoint-Datei]. Abgerufen am: 03.09.2015

Verfügbar unter: <http://www.nephro.at/oedr2013/oedr2013.htm>

**Baarends**, E. M.; van Marken Lichtenbelt, W D; Wouters, E. F.; Schols, A. M. (1998): Body-water compartments measured by bio-electrical impedance spectroscopy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 17 (1), S. 15–22.

**Balter**, Paul; Ficociello, Linda H.; Taylor, Patrice B.; Usvyat, Len; Sawin, Dixie-Ann; Mullon, Claudy et al. (2015): A year-long quality improvement project on fluid management using blood volume monitoring during hemodialysis. In: *Current medical research and opinion* 31 (7), S. 1323–1331. DOI: 10.1185/03007995.2015.1047746.

**Basile**, Carlo; Vernaglione, Luigi; Di Iorio, Biagio; Bellizzi, Vincenzo; Chimienti, Domenico; Lomonte, Carlo et al. (2007): Development and validation of bioimpedance analysis prediction equations for dry weight in hemodialysis patients. In: *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2 (4), S. 675–680. DOI: 10.2215/CJN.00240107.

**Basso**, Flavio; Milan Manani, Sabrina; Cruz, Dinna N.; Teixeira, Catarina; Brendolan, Alessandra; Nalesso, Federico et al. (2013): Comparison and Reproducibility of Techniques for Fluid Status Assessment in Chronic Hemodialysis Patients. In: *Cardiorenal medicine* 3 (2), S. 104–112. DOI: 10.1159/000351008.

**Baumgartner**, R. N.; Chumlea, W. C.; Roche, A. F. (1988): Bioelectric impedance phase angle and body composition. In: *The American journal of clinical nutrition* 48 (1), S. 16–23.

**Baumgartner**, R. N.; Chumlea, W. C.; Roche, A. F. (1989): Estimation of body composition from bioelectric impedance of body segments. In: *The American journal of clinical nutrition* 50 (2), S. 221–226.

**Booth**, John; Pinney, Jennifer; Davenport, Andrew (2010): N-terminal proBNP--marker of cardiac dysfunction, fluid overload, or malnutrition in hemodialysis patients? In: *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 5 (6), S. 1036–1040. DOI: 10.2215/CJN.09001209.

**Brennan**, J. Matthew; Ronan, Adam; Goonewardena, Sascha; Blair, John E A; Hammes, Mary; Shah, Dipak et al. (2006): Handcarried ultrasound measurement of the inferior vena cava for assessment of intravascular volume status in the outpatient hemodialysis clinic. In: *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 1 (4), S. 749–753. DOI: 10.2215/CJN.00310106.

- Canaud, Bernard; Lertdumrongluk, Paungpaga (2012):** Probing 'dry weight' in haemodialysis patients: 'back to the future'. In: *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 27 (6), S. 2140–2143. DOI: 10.1093/ndt/gfs094.
- Cha, K.; Chertow, G. M.; Gonzalez, J.; Lazarus, J. M.; Wilmore, D. W. (1995):** Multifrequency bioelectrical impedance estimates the distribution of body water. In: *Journal of Applied Physiology* 79 (4), S. 1316–1319.
- Chanchairujira, T.; Mehta, R. L. (2001):** Assessing fluid change in hemodialysis: whole body versus sum of segmental bioimpedance spectroscopy. In: *Kidney international* 60 (6), S. 2337–2342. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2001.00074.x.
- Charra, Bernard; Calemard, Edouard; Ruffet, Martial; Chazot, Charles; Terrat, Jean-Claude; Vanel, Thierry; Laurent, Guy (1992):** Survival as an index of adequacy of dialysis. In: *Kidney Int* 41 (5), S. 1286–1291. DOI: 10.1038/ki.1992.191. [Abstract]
- Charra, B.; Laurent, G.; Chazot, C.; Calemard, E.; Terrat, J. C.; Vanel, T. et al. (1996):** Clinical assessment of dry weight. In: *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 11 Suppl 2, S. 16–19.
- Charra, Bernard (2007):** Fluid balance, dry weight, and blood pressure in dialysis. In: *Hemodial Int* 11 (1), S. 21–31. DOI: 10.1111/j.1542-4758.2007.00148.x.
- Chazot, Charles; Wabel, Peter; Chamney, Paul; Moissl, Ulrich; Wieskotten, Sebastian; Wizemann, Volker (2012):** Importance of normohydration for the long-term survival of haemodialysis patients. In: *Nephrol. Dial. Transplant.* 27 (6), S. 2404–2410. DOI: 10.1093/ndt/gfr678.
- Cherix, E. C.; Leunissen, K. M.; Janssen, J. H.; Mooy, J. M.; van Hooff, J P (1989):** Echography of the inferior vena cava is a simple and reliable tool for estimation of 'dry weight' in haemodialysis patients. In: *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 4 (6), S. 563–568. [Abstract]
- Chertow, G. M.; Lowrie, E. G.; Wilmore, D. W.; Gonzalez, J.; Lew, N. L.; Ling, J. et al. (1995):** Nutritional assessment with bioelectrical impedance analysis in maintenance hemodialysis patients. In: *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 6 (1), S. 75–81.
- Clerico, A.; Caprioli, R.; Del Ry, S.; Giannessi, D. (2001):** Clinical relevance of cardiac natriuretic peptides measured by means of competitive and non-competitive immunoassay methods in patients with renal failure on chronic hemodialysis. In: *Journal of endocrinological investigation* 24 (1), S. 24–30. DOI: 10.1007/BF03343804.
- Cole, Kenneth S.; Cole, Robert H. (1941):** Dispersion and Absorption in Dielectrics I. Alternating Current Characteristics. In: *J. Chem. Phys.* 9 (4), S. 341. DOI: 10.1063/1.1750906.
- Cox-Reijven, P. L.; Soeters, P. B. (2000):** Validation of bio-impedance spectroscopy: effects of degree of obesity and ways of calculating volumes from measured resistance values. In: *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 24 (3), S. 271–280.
- Cox-Reijven, P. L.; Kooman, J. P.; Soeters, P. B.; van der Sande, F M; Leunissen, K. M. (2001):** Role of bioimpedance spectroscopy in assessment of body water compartments in hemodialysis patients. In: *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 38 (4), S. 832–838. DOI: 10.1053/ajkd.2001.27703.

**Dasselaar**, Judith J.; Huisman, Roel M.; de Jong, Paul E; Franssen, Casper F M (2005): Measurement of relative blood volume changes during haemodialysis: merits and limitations. In: *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 20 (10), S. 2043–2049. DOI: 10.1093/ndt/gfi056.

**Dasselaar**, Judith J.; Lub-de Hooge, Marjolijn N; Pruim, Jan; Nijhuis, Hugo; Wiersum, Anneke; de Jong, Paul E et al. (2007): Relative blood volume changes underestimate total blood volume changes during hemodialysis. In: *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2 (4), S. 669–674. DOI: 10.2215/CJN.00880207.

**Dasselaar**, Judith J.; van der Sande, Frank M; Franssen, Casper F M (2012): Critical evaluation of blood volume measurements during hemodialysis. In: *Blood purification* 33 (1-3), S. 177–182. DOI: 10.1159/000334142.

**Daugirdas**, John T.; Blake, Peter Gerard; Ing, Todd S. (2007): Handbook of dialysis. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

**Daugirdas**, John T. (2013): Bioimpedance technology and optimal fluid management. In: *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 61 (6), S. 861–864. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.03.004.

**de Bold**, A J; Borenstein, H. B.; Veress, A. T.; Sonnenberg, H. (2001): A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. Reprinted from Life Sci. 28:89-94, 1981. In: *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 12 (2), S. 403-9; discussion 403-8, 408-9.

**de Lemos**, James A; McGuire, Darren K.; Drazner, Mark H. (2003): B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. In: *The Lancet* 362 (9380), S. 316–322. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13976-1.

**de Lorenzo**, A.; Andreoli, A.; Matthie, J.; Withers, P. (1997): Predicting body cell mass with bioimpedance by using theoretical methods: a technological review. In: *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 82 (5), S. 1542–1558.

**de Vries**, J P; Olthof, C. G.; Visser, V.; Kouw, P. M.; van Es, A.; Donker, J. M.; de Vries, P M (1992): Continuous measurement of blood volume during hemodialysis by an optical method. In: *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 38 (3), S. M181-5.

**de Vries**, J P; Bogaard, H. J.; Kouw, P. M.; Oe, L. P.; Stevens, P.; de Vries, P M (1993): The adjustment of post dialytic dry weight based on non-invasive measurement of extracellular fluid and blood volumes. In: *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 39 (3), S. M368-72.

**de Zeeuw**, D.; Janssen, W. M.; de Jong, P E (1992): Atrial natriuretic factor: its (patho)physiological significance in humans. In: *Kidney international* 41 (5), S. 1115–1133.

**Deurenberg**, P.; Tagliabue, A.; Schouten, F. J. (1995): Multi-frequency impedance for the prediction of extracellular water and total body water. In: *The British journal of nutrition* 73 (3), S. 349–358.

**Deurenberg**, P. (1996): Limitations of the bioelectrical impedance method for the assessment of body fat in severe obesity. In: *The American journal of clinical nutrition* 64 (3 Suppl), S. 449S-452S.

**Dörhöfer**, Ralf-Peter; Pirlich, Matthias (2007): *Das BIA-Kompedium III. Auflage* Darmstadt : Digitaldruck Darmstadt GmbH und Co KG, 2007.

**Donadio**, C.; Halim, A. Ben; Caprio, F.; Grassi, G.; Khedr, B.; Mazzantini, M. (2008): Single- and multi-frequency bioelectrical impedance analyses to analyse body composition in maintenance haemodialysis patients: comparison with dual-energy x-ray absorptiometry. In: *Physiological measurement* 29 (6), S. S517-24. DOI: 10.1088/0967-3334/29/6/S43.

- Donauer, J.;** Kölblin, D.; Bek, M.; Krause, A.; Böhler, J. (2000): Ultrafiltration profiling and measurement of relative blood volume as strategies to reduce hemodialysis-related side effects. In: *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 36 (1), S. 115–123. DOI: 10.1053/ajkd.2000.8280.
- Dou, Yanna;** Cheng, Xuyang; Liu, Li; Bai, Xiaofeng; Wu, Leiyun; Guo, Weiya et al. (2011): Development and validation of a new dry weight estimation method using single frequency bioimpedance in hemodialysis patients. In: *Blood purification* 32 (4), S. 278–285. DOI: 10.1159/000330337.
- Dou, Yanna;** Zhu, Fansan; Kotanko, Peter (2012): Assessment of extracellular fluid volume and fluid status in hemodialysis patients: current status and technical advances. In: *Seminars in dialysis* 25 (4), S. 377–387. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2012.01095.x.
- Earthman, C. P.;** Matthie, J. R.; Reid, P. M.; Harper, I. T.; Ravussin, E.; Howell, W. H. (2000): A comparison of bioimpedance methods for detection of body cell mass change in HIV infection. In: *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 88 (3), S. 944–956.
- Ellis, K. J.** (2000): Human body composition: in vivo methods. In: *Physiological reviews* 80 (2), S. 649–680.
- Elmadfa, Ibrahim;** Leitzmann, Claus (2015): Ernährung des Menschen. 5., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Ulmer (UTB, 8036), S. 33-36.
- Evans, W. J.** (1995): What is sarcopenia? In: *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 50 Spec No, S. 5–8.
- Fagugli, Riccardo Maria;** Palumbo, Barbara; Ricciardi, Daniela; Pasini, Paolo; Santirosi, Paola; Vecchi, Luigi et al. (2003): Association between brain natriuretic peptide and extracellular water in hemodialysis patients. In: *Nephron. Clinical practice* 95 (2), S. c60-6. [Abstract]
- Fenech, M.;** Maasrani, M.; Jaffrin, M. Y. (2001): Fluid volumes determination by impedance spectroscopy and hematocrit monitoring: application to pediatric hemodialysis. In: *Artificial organs* 25 (2), S. 89–98.
- Foley, R. N.;** Parfrey, P. S.; Sarnak, M. J. (1998): Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. In: *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 32 (5 Suppl 3), S. S112-9.
- Fomon, S. J.;** Haschke, F.; Ziegler, E. E.; Nelson, S. E. (1982): Body composition of reference children from birth to age 10 years. In: *The American journal of clinical nutrition* 35 (5 Suppl), S. 1169–1175.
- Freis, E. D.** (1976): Salt, volume and the prevention of hypertension. In: *Circulation* 53 (4), S. 589–595.
- Fuller, N. J.;** Elia, M. (1989): Potential use of bioelectrical impedance of the 'whole body' and of body segments for the assessment of body composition: comparison with densitometry and anthropometry. In: *European journal of clinical nutrition* 43 (11), S. 779–791.
- Geberth, S.;** Nowack, R. (2014): Praxis der Dialyse. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. S. 122
- Geers, A. B.;** Koomans, H. A.; Roos, J. C.; Dorhout Mees, E J (1985): Preservation of blood volume during edema removal in nephrotic subjects. In: *Kidney international* 28 (4), S. 652–657.
- Ghaffar, Umbar;** Easom, Andrea K. (2015): A quality improvement project: Strategies to reduce intradialytic hypotension in hemodialysis patients. In: *Nephrology news & issues* 29 (5), S. 30, 32, 34 passim.

**Girndt**, M.; Kuhlmann, M. K. (2014): Aktuelle Behandlungsstrategien in der Hämodialyse. 3., [neubearb.] Aufl. Bremen, London, Boston, Mass.: UNI-MED-Verl (UNI-MED science).

**Goldsmith**, H. L.; Cokelet, G. R.; Gaehtgens, P. (1989): Robin Fahraeus: evolution of his concepts in cardiovascular physiology. In: *The American journal of physiology* 257 (3 Pt 2), S. H1005-15.

**Grimnes**, Sverre; Martinsen, Ørjan Grøttem (2008): Bioimpedance and bioelectricity basics. 2nd ed. Amsterdam, Boston: Elsevier Academic Press. S. 1

**Gudivaka**, R.; Schoeller, D. A.; Kushner, R. F.; Bolt, M. J. (1999): Single- and multifrequency models for bioelectrical impedance analysis of body water compartments. In: *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 87 (3), S. 1087–1096.

**Haas**, Ulrich (2012): Physik für Pharmazeuten, Mediziner und Studierende. Mit Physik als Nebenfach. 7., neu bearb. und erw. Aufl. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges., S. 398-401

**Hannan**, W. J.; Cowen, S. J.; Fearon, K. C.; Plester, C. E.; Falconer, J. S.; Richardson, R. A. (1994): Evaluation of multi-frequency bio-impedance analysis for the assessment of extracellular and total body water in surgical patients. In: *Clinical science (London, England : 1979)* 86 (4), S. 479–485.

**Hannan**, W. J.; Cowen, S. J.; Plester, C.; Fearon, K. C. (1998): Proximal and distal measurements of extracellular and total body water by multi-frequency bio-impedance analysis in surgical patients. In: *Applied radiation and isotopes : including data, instrumentation and methods for use in agriculture, industry and medicine* 49 (5-6), S. 621–622.

**Hecking**, Manfred; Karaboyas, Angelo; Antlanger, Marlies; Saran, Rajiv; Wizemann, Volker; Chazot, Charles et al. (2013): Significance of interdialytic weight gain versus chronic volume overload: consensus opinion. In: *American journal of nephrology* 38 (1), S. 78–90. DOI: 10.1159/000353104.

**Hoenich**, N. A.; Levin, N. W. (2003): Can technology solve the clinical problem of 'dry weight'? In: *Nephrology Dialysis Transplantation* 18 (4), S. 647–650. DOI: 10.1093/ndt/gfg008.

**Hoffer**, E. C.; Meador, C. K.; Simpson, D. C. (1969): Correlation of whole-body impedance with total body water volume. In: *Journal of Applied Physiology* 27 (4), S. 531–534.

**Hughes**, Virginia A.; Frontera, Walter R.; Roubenoff, Ronenn; Evans, William J.; Singh, Maria A Fiatarone (2002): Longitudinal changes in body composition in older men and women: role of body weight change and physical activity. In: *The American journal of clinical nutrition* 76 (2), S. 473–481.

**Hur**, Ender; Usta, Mehmet; Toz, Huseyin; Asci, Gulay; Wabel, Peter; Kahvecioglu, Serdar et al. (2013): Effect of fluid management guided by bioimpedance spectroscopy on cardiovascular parameters in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. In: *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 61 (6), S. 957–965. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.12.017.

**ImpediMed** (2015): <http://www.impedimed.com/products/sfb7-for-body-composition/>; abgerufen am: 28.10.2015 [Online]

**Inagaki**, H.; Kuroda, M.; Watanabe, S.; Hamazaki, T. (2001): Changes in major blood components after adopting the supine position during haemodialysis. In: *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 16 (4), S. 798–802.

**Intersalt**: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group (1988). In: *BMJ (Clinical research ed.)* 297 (6644), S. 319–328.

**Ishibe**, Shuta; Peixoto, Aldo J. (2004): Methods of assessment of volume status and intercompartmental fluid shifts in hemodialysis patients: implications in clinical practice. In: *Seminars in dialysis* 17 (1), S. 37–43.

**Jaeger**, J. Q.; Mehta, R. L. (1999): Assessment of dry weight in hemodialysis: an overview. In: *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 10 (2), S. 392–403.

**Jain**, Arsh K.; Lindsay, Robert M. (2008): Intra and extra cellular fluid shifts during the inter dialytic period in conventional and daily hemodialysis patients. In: *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 54 (1), S. 100–103. DOI: 10.1097/MAT.0b013e318162c404.

**Jaffrin**, Michel Y.; Morel, Hélène (2008): Body fluid volumes measurements by impedance: A review of bioimpedance spectroscopy (BIS) and bioimpedance analysis (BIA) methods. In: *Medical engineering & physics* 30 (10), S. 1257–1269. DOI: 10.1016/j.medengphy.2008.06.009.

**Jeong**, Hyeonju; Lim, Chae-Wan; Choi, Hye-Min; Oh, Dong-Jin (2015): The source of net ultrafiltration during hemodialysis is mostly the extracellular space regardless of hydration status. In: *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis*. DOI: 10.1111/hdi.12323.

**Jian**, Yusu; Li, Xiang; Cheng, Xuyang; Chen, Yuqing; Liu, Li; Tao, Zhenhui; Zuo, Li (2014): Comparison of bioimpedance and clinical methods for dry weight prediction in maintenance hemodialysis patients. In: *Blood purification* 37 (3), S. 214–220. DOI: 10.1159/000362109.

**Kalantar-Zadeh**, Kamyar; Regidor, Deborah L.; Kovesdy, Csaba P.; van Wyck, David; Bunnapradist, Suphamai; Horwich, Tamara B.; Fonarow, Gregg C. (2009): Fluid retention is associated with cardiovascular mortality in patients undergoing long-term hemodialysis. In: *Circulation* 119 (5), S. 671–679. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.807362.

**Katzarski**, K.; Charra, B.; Laurent, G.; Lopot, F.; Divino-Filho, J. C.; Nisell, J.; Bergstrom, J. (1996): Multifrequency bioimpedance in assessment of dry weight in haemodialysis. In: *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 11 Suppl 2, S. 20–23.

**Katzarski**, K. S.; Nisell, J.; Randmaa, I.; Danielsson, A.; Freyschuss, U.; Bergstrom, J. (1997): A critical evaluation of ultrasound measurement of inferior vena cava diameter in assessing dry weight in normotensive and hypertensive hemodialysis patients. In: *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 30 (4), S. 459–465.

**Khalil**, Sami F.; Mohktar, Mas S.; Ibrahim, Fatimah (2014): The theory and fundamentals of bioimpedance analysis in clinical status monitoring and diagnosis of diseases. In: *Sensors (Basel, Switzerland)* 14 (6), S. 10895–10928. DOI: 10.3390/s140610895.

**Kooman**, Jeroen P.; van der Sande, Frank M; Leunissen, Karel M L (2009): Wet or dry in dialysis--can new technologies help? In: *Seminars in dialysis* 22 (1), S. 9–12. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2008.00533.x.

**Kotanko**, Peter; Levin, Nathan W.; Zhu, Fansan (2008): Current state of bioimpedance technologies in dialysis. In: *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 23 (3), S. 808–812. DOI: 10.1093/ndt/gfm889.

**Kouw**, P. M.; Olthof, C. G.; ter Wee, P M; Oe, L. P.; Donker, A. J.; Schneider, H.; de Vries, P M (1992): Assessment of post-dialysis dry weight: an application of the conductivity measurement method. In: *Kidney international* 41 (2), S. 440–444.

- Kouw**, P. M.; Kooman, J. P.; Cheriex, E. C.; Olthof, C. G.; de Vries, P M; Leunissen, K. M. (1993): Assessment of postdialysis dry weight: a comparison of techniques. In: *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 4 (1), S. 98–104.
- Kraemer**, M.; Rode, C.; Wizemann, V. (2006): Detection limit of methods to assess fluid status changes in dialysis patients. In: *Kidney international* 69 (9), S. 1609–1620. DOI: 10.1038/sj.ki.5000286;
- Krepel**, H. P.; Nette, R. W.; Akcahuseyin, E.; Weimar, W.; Zietse, R. (2000): Variability of relative blood volume during haemodialysis. In: *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 15 (5), S. 673–679.
- Kushner**, R. F.; Schoeller, D. A. (1986): Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. In: *The American journal of clinical nutrition* 44 (3), S. 417–424.
- Kushner**, R. F.; Gudivaka, R.; Schoeller, D. A. (1996): Clinical characteristics influencing bioelectrical impedance analysis measurements. In: *The American journal of clinical nutrition* 64 (3 Suppl), S. 423S-427S.
- Kyle**, Ursula G.; Bosaeus, Ingvar; De Lorenzo, Antonio D; Deurenberg, Paul; Elia, Marinos; Gómez, José Manuel et al. (2004): Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. In: *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 23 (5), S. 1226–1243. DOI: 10.1016/j.clnu.2004.06.004.
- Kyle**, Ursula G.; Bosaeus, Ingvar; De Lorenzo, Antonio D; Deurenberg, Paul; Elia, Marinos; Manuel Gómez, José et al. (2004b): Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. In: *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 23 (6), S. 1430–1453. DOI: 10.1016/j.clnu.2004.09.012.
- Laurent**, G.; Calemard, E.; Charra, B. (1983): Long dialysis: a review of fifteen years experience in one centre 1968-1983. In: *Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association. European Dialysis and Transplant Association* 20, S. 122–135.
- Laurent**, G.; Charra, B. (1998): The results of an 8 h thrice weekly haemodialysis schedule. In: *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 13 Suppl 6, S. 125–131.
- Lee**, Jung-Ahn; Kim, Do-Hyoung; Yoo, Soo-Jeong; Oh, Dong-Jin; Yu, Suk-Hee; Kang, Eung-Tack (2006): Association between serum n-terminal pro-brain natriuretic peptide concentration and left ventricular dysfunction and extracellular water in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. In: *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 26 (3), S. 360–365.
- Leyboldt**, J. K.; Cheung, A. K.; Steuer, R. R.; Harris, D. H.; Conis, J. M. (1995): Determination of circulating blood volume by continuously monitoring hematocrit during hemodialysis. In: *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 6 (2), S. 214–219.
- Lindsay**, Robert M.; Shulman, Tanya; Prakash, Suma; Nesrallah, Jihad; Kiaii, Mercedeh (2003): Hemodynamic and volume changes during hemodialysis. In: *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis* 7 (3), S. 204–208. DOI: 10.1046/j.1492-7535.2003.00041.x.
- Lopes**, Antonio Alberto; Bragg-Gresham, Jennifer L.; Ramirez, Sylvia P B; Andreucci, Vittorio E.; Akiba, Takashi; Saito, Akira et al. (2009): Prescription of antihypertensive agents to haemodialysis patients: time trends and associations with patient characteristics, country and survival in the DOPPS. In: *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 24 (9), S. 2809–2816. DOI: 10.1093/ndt/gfp212.

- Lopot, F.;** Kotyk, P.; Blaha, J.; Forejt, J. (1996): Use of continuous blood volume monitoring to detect inadequately high dry weight. In: *The International journal of artificial organs* 19 (7), S. 411–414. [Abstract]
- Lukaski, H. C.;** Johnson, P. E.; Bolonchuk, W. W.; Lykken, G. I. (1985): Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. In: *The American journal of clinical nutrition* 41 (4), S. 810–817.
- Machek, Petr;** Jirka, Tomas; Moissl, Ulrich; Chamney, Paul; Wabel, Peter (2010): Guided optimization of fluid status in haemodialysis patients. In: *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 25 (2), S. 538–544. DOI: 10.1093/ndt/gfp487.
- Madsen, L. H.;** Ladefoged, S.; Corell, P.; Schou, M.; Hildebrandt, P. R.; Atar, D. (2007): N-terminal pro brain natriuretic peptide predicts mortality in patients with end-stage renal disease in hemodialysis. In: *Kidney international* 71 (6), S. 548–554. DOI: 10.1038/sj.ki.5002087;
- Mandelbaum, A.;** Ritz, E. (1996): Vena cava diameter measurement for estimation of dry weight in haemodialysis patients. In: *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 11 Suppl 2, S. 24–27.
- Martinoli, R.;** Mohamed, E. I.; Maiolo, C.; Cianci, R.; Denoth, F.; Salvadori, S.; Iacopino, L. (2003): Total body water estimation using bioelectrical impedance: a meta-analysis of the data available in the literature. In: *Acta diabetologica* 40 Suppl 1, S. S203-6. DOI: 10.1007/s00592-003-0066-2.
- Michalakis, K.;** Goulis, D. G.; Vazaiou, A.; Mintziori, G.; Polymeris, A.; Abrahamian-Michalakis, A. (2013): Obesity in the ageing man. In: *Metabolism: clinical and experimental* 62 (10), S. 1341–1349. DOI: 10.1016/j.metabol.2013.05.019.
- Mitra, Sandip;** Chamney, Paul; Greenwood, Roger; Farrington, Ken (2004): The relationship between systemic and whole-body hematocrit is not constant during ultrafiltration on hemodialysis. In: *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 15 (2), S. 463–469.
- Moissl, Ulrich M.;** Wabel, Peter; Chamney, Paul W.; Bosaeus, Ingvar; Levin, Nathan W.; Bosy-Westphal, Anja et al. (2006): Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. In: *Physiological measurement* 27 (9), S. 921–933. DOI: 10.1088/0967-3334/27/9/012.
- Moissl, Ulrich;** Arias-Guillén, Marta; Wabel, Peter; Fontseré, Néstor; Carrera, Montserrat; Campistol, José Maria; Maduell, Francisco (2013): Bioimpedance-guided fluid management in hemodialysis patients. In: *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 8 (9), S. 1575–1582. DOI: 10.2215/CJN.12411212.
- Natori, H.;** Tamaki, S.; Kira, S. (1979): Ultrasonographic evaluation of ventilatory effect on inferior vena caval configuration. In: *The American review of respiratory disease* 120 (2), S. 421–427. [Abstract]
- Nette, R. W.;** van den Dorpel, M A; Krepel, H. P.; Ie, E H Y; van den Meiracker, A H; Poldermans, D. et al. (2005): Hypotension during hemodialysis results from an impairment of arteriolar tone and left ventricular function. In: *Clinical nephrology* 63 (4), S. 276–283. [Abstract]
- Olde Rikkert, M G;** Deurenberg, P.; Jansen, R. W.; van't Hof, M A; Hoefnagels, W. H. (1997): Validation of multi-frequency bioelectrical impedance analysis in detecting changes in fluid balance of geriatric patients. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 45 (11), S. 1345–1351.
- Onofriescu, Mihai;** Siroopol, Dimitrie; Voroneanu, Luminita; Hogas, Simona; Nistor, Ionut; Apetrii, Mugurel et al. (2015): Overhydration, Cardiac Function and Survival in Hemodialysis Patients. In: *PLoS one* 10 (8), S. e0135691. DOI: 10.1371/journal.pone.0135691.

**Organ, L. W.;** Bradham, G. B.; Gore, D. T.; Lozier, S. L. (1994): Segmental bioelectrical impedance analysis: theory and application of a new technique. In: *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 77 (1), S. 98–112.

**Ozkahya, Mehmet;** Ok, Ercan; Toz, Huseyin; Asci, Gulay; Duman, Soner; Basci, Ali et al. (2006): Long-term survival rates in haemodialysis patients treated with strict volume control. In: *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 21 (12), S. 3506–3513. DOI: 10.1093/ndt/gfl487.

**Pace, Nello;** Rathbun, Edith N. (1945): STUDIES ON BODY COMPOSITION: III. THE BODY WATER AND CHEMICALLY COMBINED NITROGEN CONTENT IN RELATION TO FAT CONTENT. In: *J. Biol. Chem.* 1945 158: 685-691.

**Pape, Hans-Christian;** Klinke, Rainer; Brenner, Bernhard (2014): Physiologie. 7., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme. S. 385

**Passauer, Jens;** Petrov, Helga; Schleser, Andreas; Leicht, Joachim; Pucalka, Klaus (2010): Evaluation of clinical dry weight assessment in haemodialysis patients using bioimpedance spectroscopy: a cross-sectional study. In: *Nephrol. Dial. Transplant.* 25 (2), S. 545–551. DOI: 10.1093/ndt/gfp517.

**Patel, R. V.;** Matthie, J. R.; Withers, P. O.; Peterson, E. L.; Zarowitz, B. J. (1994): Estimation of total body and extracellular water using single- and multiple-frequency bioimpedance. In: *The Annals of pharmacotherapy* 28 (5), S. 565–569.

**Patel, R. V.;** Peterson, E. L.; Silverman, N.; Zarowitz, B. J. (1996): Estimation of total body and extracellular water in post-coronary artery bypass graft surgical patients using single and multiple frequency bioimpedance. In: *Critical care medicine* 24 (11), S. 1824–1828.

**Peacock, F. W.;** Soto, Karina M. (2010): Current technique of fluid status assessment. In: *Congestive heart failure (Greenwich, Conn.)* 16 Suppl 1, S. S45-51. DOI: 10.1111/j.1751-7133.2010.00166.x.

**Pemberton, C. J.;** Johnson, M. L.; Yandle, T. G.; Espiner, E. A. (2000): Deconvolution Analysis of Cardiac Natriuretic Peptides During Acute Volume Overload. In: *Hypertension* 36 (3), S. 355–359. DOI: 10.1161/01.HYP.36.3.355.

**Piccoli, Antonio** (2014): Estimation of fluid volumes in hemodialysis patients: comparing bioimpedance with isotopic and dilution methods. In: *Kidney international* 85 (4), S. 738–741. DOI: 10.1038/ki.2013.434.

**Pichler, Georg P.;** Amouzadeh-Ghadikolai, Omid; Leis, Albrecht; Skrabal, Falko (2013): A critical analysis of whole body bioimpedance spectroscopy (BIS) for the estimation of body compartments in health and disease. In: *Medical engineering & physics* 35 (5), S. 616–625. DOI: 10.1016/j.medengphy.2012.07.006.

**Raimann, Jochen;** Liu, Li; Tyagi, Sudhi; Levin, Nathan W.; Kotanko, Peter (2008): A fresh look at dry weight. In: *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis* 12 (4), S. 395–405. DOI: 10.1111/j.1542-4758.2008.00302.x.

**Raimann, Jochen G.;** Zhu, Fansan; Wang, Jack; Thijssen, Stephan; Kuhlmann, Martin K.; Kotanko, Peter et al. (2014): Comparison of fluid volume estimates in chronic hemodialysis patients by bioimpedance, direct isotopic, and dilution methods. In: *Kidney international* 85 (4), S. 898–908. DOI: 10.1038/ki.2013.358;

**Rascher, W.;** Tulassay, T.; Lang, R. E. (1985): Atrial natriuretic peptide in plasma of volume-overloaded children with chronic renal failure. In: *Lancet (London, England)* 2 (8450), S. 303–305. [Abstract]

**Reddan**, Donal N.; Szczech, Lynda Anne; Hasselblad, Vic; Lowrie, Edmund G.; Lindsay, Robert M.; Himmelfarb, Jonathan et al. (2005): Intradialytic blood volume monitoring in ambulatory hemodialysis patients: a randomized trial. In: *Journal of the American Society of Nephrology* : *JASN* 16 (7), S. 2162–2169. DOI: 10.1681/ASN.2004121053.

**Rodriguez**, Hector J.; Domenici, Regina; Diroll, Anne; Goykhman, Irina (2005): Assessment of dry weight by monitoring changes in blood volume during hemodialysis using Crit-Line. In: *Kidney international* 68 (2), S. 854–861. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00467.x.

**Rosner**, Mitchell H.; Ronco, Claudio (2014): Techniques for the assessment of volume status in patients with end stage renal disease. In: *Seminars in dialysis* 27 (6), S. 538–541. DOI: 10.1111/sdi.12273.

**Sarnak**, Mark J.; Levey, Andrew S.; Schoolwerth, Anton C.; Coresh, Josef; Culeton, Bruce; Hamm, L. Lee et al. (2003): Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. In: *Hypertension* 42 (5), S. 1050–1065. DOI: 10.1161/01.HYP.0000102971.85504.7c.

**Scharfetter**, H.; Monif, M.; Laszlo, Z.; Lambauer, T.; Hutten, H.; Hinghofer-Szalkay, H. (1997): Effect of postural changes on the reliability of volume estimations from bioimpedance spectroscopy data. In: *Kidney international* 51 (4), S. 1078–1087.

**Scheltinga**, M. R.; Jacobs, D. O.; Kimbrough, T. D.; Wilmore, D. W. (1992): Identifying body fluid distribution by measuring electrical impedance. In: *The Journal of trauma* 33 (5), S. 665–670.

**Scribner**, B. H.; Buri, R.; Caner, J. E.; Hegstrom, R.; Burnell, J. M. (1960): The treatment of chronic uremia by means of intermittent hemodialysis: a preliminary report. In: *Transactions - American Society for Artificial Internal Organs* 6, S. 114–122.

**Segal**, K. R.; Burastero, S.; Chun, A.; Coronel, P.; Pierson, R N Jr; Wang, J. (1991): Estimation of extracellular and total body water by multiple-frequency bioelectrical-impedance measurement. In: *The American journal of clinical nutrition* 54 (1), S. 26–29.

**Seoane**, Fernando; Abtahi, Shirin; Abtahi, Farhad; Ellegård, Lars; Johannsson, Gudmundur; Bosaeus, Ingvar; Ward, Leigh C. (2015): Mean Expected Error in Prediction of Total Body Water: A True Accuracy Comparison between Bioimpedance Spectroscopy and Single Frequency Regression Equations. In: *BioMed research international* 2015, S. 656323. DOI: 10.1155/2015/656323.

**Shulman**, T.; Heidenheim, A. P.; Kianfar, C.; Shulman, S. M.; Lindsay, R. M. (2001): Preserving central blood volume: changes in body fluid compartments during hemodialysis. In: *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 47 (6), S. 615–618.

**Sinha**, Arjun D.; Agarwal, Rajiv (2009): Can chronic volume overload be recognized and prevented in hemodialysis patients? The pitfalls of the clinical examination in assessing volume status. In: *Seminars in dialysis* 22 (5), S. 480–482. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2009.00641.x.

**Sinha**, Arjun D.; Light, Robert P.; Agarwal, Rajiv (2010): Relative plasma volume monitoring during hemodialysis AIDS the assessment of dry weight. In: *Hypertension* 55 (2), S. 305–311. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.143974.

**Sommerer**, C.; Beimler, J.; Schwenger, V.; Hecke, N.; Katus, H. A.; Giannitsis, E.; Zeier, M. (2007): Cardiac biomarkers and survival in haemodialysis patients. In: *European journal of clinical investigation* 37 (5), S. 350–356. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2007.01785.x.

**Steuer**, R. R.; Germain, M. J.; Leyboldt, J. K.; Cheung, A. K. (1998): Enhanced fluid removal guided by blood volume monitoring during chronic hemodialysis. In: *Artificial organs* 22 (8), S. 627–632. [Abstract]

**Sudoh**, T.; Kangawa, K.; Minamino, N.; Matsuo, H. (1988): A new natriuretic peptide in porcine brain. In: *Nature* 332 (6159), S. 78–81. DOI: 10.1038/332078a0.

**Taal**, M. W.; Brenner B. M.; Rector, F. C. (2012): Brenner and Rector's the kidney / [edited by] Maarten W. Taal et al.. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. S. 2324

**Tanaka**, Noriko I.; Miyatani, Masae; Masuo, Yoshihisa; Fukunaga, Tetsuo; Kanehisa, Hiroaki (2007): Applicability of a segmental bioelectrical impedance analysis for predicting the whole body skeletal muscle volume. In: *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 103 (5), S. 1688–1695. DOI: 10.1152/jappphysiol.00255.2007.

**Tapolyai**, Mihály B.; Faludi, Mária; Fülöp, Tibor; Dossabhoy, Neville R.; Szombathelyi, Anita; Berta, Klára (2014): Which fluid space is affected by ultrafiltration during hemodiafiltration? In: *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis* 18 (2), S. 384–390. DOI: 10.1111/hdi.12125.

**Thijssen**, Stephan; Kappel, Franz; Kotanko, Peter (2013): Absolute blood volume in hemodialysis patients: why is it relevant, and how to measure it? In: *Blood purification* 35 (1-3), S. 63–71. DOI: 10.1159/000345484.

**Thomas**, B. J.; Cornish, B. H.; Ward, L. C.; Patterson, M. A. (1998): A comparison of segmental and wrist-to-ankle methodologies of bioimpedance analysis. In: *Applied radiation and isotopes : including data, instrumentation and methods for use in agriculture, industry and medicine* 49 (5-6), S. 477–478.

**Thomas**, B. J.; Cornish, B. H.; Pattemore, M. J.; Jacobs, M.; Ward, L. C. (2003): A comparison of the whole-body and segmental methodologies of bioimpedance analysis. In: *Acta diabetologica* 40 Suppl 1, S. S236-7. DOI: 10.1007/s00592-003-0074-2.

**Thomson**, G. E.; Waterhouse, K.; McDonald, H P Jr; Friedman, E. A. (1967): Hemodialysis for chronic renal failure. Clinical observations. In: *Archives of internal medicine* 120 (2), S. 153–167.

**Tonelli**, Marcello; Wiebe, Natasha; Culleton, Bruce; House, Andrew; Rabbat, Chris; Fok, Mei et al. (2006): Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. In: *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 17 (7), S. 2034–2047. DOI: 10.1681/ASN.2005101085.

**Twardowski**, Z.J. (2008): Sodium, hypertension, and an explanation of the "lag phenomenon" in hemodialysis patients. In: *Hemodialysis International* 12 (4), S. 412–425. DOI: 10.1111/j.1542-4758.2008.00304.x.

**van de Kerkhof**, Jos; Hermans, Marc; Beerenhout, Charles; Konings, Constantijn; van der Sande, Frank M; Kooman, Jeroen P. (2004): Reference values for multifrequency bioimpedance analysis in dialysis patients. In: *Blood purification* 22 (3), S. 301–306. DOI: 10.1159/000078761.

**van de Pol**, Anouk C M; Frenken, Leon A.; Moret, Karin; Baumgarten, Ruben; van der Sande, Frank M; Beerenhout, Charles M. et al. (2007): An evaluation of blood volume changes during ultrafiltration pulses and natriuretic peptides in the assessment of dry weight in hemodialysis patients. In: *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis* 11 (1), S. 51–61. DOI: 10.1111/j.1542-4758.2007.00154.x.

**van Loan**, M D; Withers, P.; Matthie, J.; Mayclin, P. L. (1993): Use of bioimpedance spectroscopy to determine extracellular fluid, intracellular fluid, total body water, and fat-free mass. In: *Basic life sciences* 60, S. 67–70.

**van Marken Lichtenbelt, W D; Westerterp, K. R.; Wouters, L.; Luijendijk, S. C. (1994):** Validation of bioelectrical-impedance measurements as a method to estimate body-water compartments. In: *The American journal of clinical nutrition* 60 (2), S. 159–166.

**Vaupel, Peter; Schaible, Hans-Georg; Mutschler, Ernst; Thews, Gerhard (2015):** Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen. 7., vollständig überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: WVG, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. S.524

**Voroneanu, Luminita; Cusai, Claudiu; Hogas, Simona; Ardeleanu, Serban; Onofrescu, Mihai; Nistor, Ionut et al. (2010):** The relationship between chronic volume overload and elevated blood pressure in hemodialysis patients: use of bioimpedance provides a different perspective from echocardiography and biomarker methodologies. In: *International urology and nephrology* 42 (3), S. 789–797. DOI: 10.1007/s11255-010-9767-y. [Abstract]

**Wabel, P., Rode, C., Moissl, U., Chamney, P. W., & Wizemann, V. (2007):** Accuracy of bioimpedance spectroscopy (BIS) to detect fluid status changes in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 22(Suppl 6), VI129. [Abstract]

**Wabel, Peter; Moissl, Ulrich; Chamney, Paul; Jirka, Tomas; Machek, Petr; Ponce, Pedro et al. (2008):** Towards improved cardiovascular management: the necessity of combining blood pressure and fluid overload. In: *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 23 (9), S. 2965–2971. DOI: 10.1093/ndt/gfn228.

**Wabel, Peter; Chamney, Paul; Moissl, Ulrich; Jirka, Tomas (2009):** Importance of whole-body bioimpedance spectroscopy for the management of fluid balance. In: *Blood purification* 27 (1), S. 75–80. DOI: 10.1159/000167013.

**Wahl, Hans Günther; Graf, Stephanie; Renz, Harald; Fassbinder, Winfried (2004):** Elimination of the cardiac natriuretic peptides B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP by hemodialysis. In: *Clinical chemistry* 50 (6), S. 1071–1074. DOI: 10.1373/clinchem.2003.030692.

**Wang, A. Y-M; Lai, K-N (2006):** The importance of residual renal function in dialysis patients. In: *Kidney international* 69 (10), S. 1726–1732. DOI: 10.1038/sj.ki.5000382.

**Ward, Leigh C.; Dyer, Julia M.; Byrne, Nuala M.; Sharpe, Kendall K.; Hills, Andrew P. (2007):** Validation of a three-frequency bioimpedance spectroscopic method for body composition analysis. In: *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 23 (9), S. 657–664. DOI: 10.1016/j.nut.2007.06.009.

**Wizemann, V.; Leibinger, A.; Mueller, K.; Nilson, A. (1995):** Influence of hydration state on plasma volume changes during ultrafiltration. In: *Artificial organs* 19 (5), S. 416–419. [Abstract]

**Wizemann, Volker; Wabel, Peter; Chamney, Paul; Zaluska, Wojciech; Moissl, Ulrich; Rode, Christiane et al. (2009):** The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. In: *Nephrol. Dial. Transplant.* 24 (5), S. 1574–1579. DOI: 10.1093/ndt/gfn707.

**Wolf-Maier, Katharina; Cooper, Richard S.; Banegas, José R.; Giampaoli, Simona; Hense, Hans-Werner; Joffres, Michel et al. (2003):** Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. In: *JAMA* 289 (18), S. 2363–2369. DOI: 10.1001/jama.289.18.2363.

**Yoshida, Izumi; Ando, Katsunobu; Ando, Yasuhiro; Ookawara, Susumu; Suzuki, Masayuki; Furuya, Hiroaki et al. (2010):** A new device to monitor blood volume in hemodialysis patients. In: *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy* 14 (6), S. 560–565. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2010.00845.x.

**Zhu, F.;** Schneditz, D.; Wang, E.; Martin, K.; Morris, A. T.; Levin, N. W. (1998): Validation of changes in extracellular volume measured during hemodialysis using a segmental bioimpedance technique. In: *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 44 (5), S. M541-5.

**Zhu, F.;** Schneditz, D.; Wang, E.; Levin, N. W. (1998b): Dynamics of segmental extracellular volumes during changes in body position by bioimpedance analysis. In: *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 85 (2), S. 497–504.

**Zhu, F.;** Schneditz, D.; Levin, N. W. (1999): Sum of segmental bioimpedance analysis during ultrafiltration and hemodialysis reduces sensitivity to changes in body position. In: *Kidney international* 56 (2), S. 692–699. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1999.00588.x.

**Zhu, F.;** Kuhlmann, M. K.; Kaysen, G. A.; Sarkar, S.; Kaitwatcharachai, C.; Khilnani, R. et al. (2006): Segment-specific resistivity improves body fluid volume estimates from bioimpedance spectroscopy in hemodialysis patients. In: *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 100 (2), S. 717–724. DOI: 10.1152/jappphysiol.00669.2005.