

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II der Medizinischen
Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Girndt)

Deskriptive Analyse der Messgenauigkeit und Korrelation zu klinischen Merkmalen
bei kontinuierlichen, mehrstündigen Aufzeichnungen der Herzratenvariabilität bei
Patienten während und nach Hämodialysebehandlung

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr.med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Kerstin Deußing
geboren am 28.11.1969 in Friedrichroda

Betreuer: apl. Prof. Dr. med. Joachim Beige

Gutachterin/Gutachter:
Prof. Dr. med. M. Girndt
apl. Prof. Dr. med. J. Beige
Prof. Dr. med. O. Thews
apl. Prof. Dr. med. B.- M. Taute

12.12.2017

28.08.2018

Referat

Zielsetzung: Die intradialytische Hypotension (IDH) stellt ein ungelöstes Problem in der Dialyse dar. Die Kompensation der kardiovaskulären Stressfaktoren beim Dialysevorgang erfordert eine ausgewogene sympatho-vagale Balance. Der für die Aufrechterhaltung des Blutdrucks und der Gefäßtonizität wichtige Sympthotonus kann durch einige invasive Parameter beurteilt werden, die allerdings im Routinedialysebetrieb kaum messbar sind. Ziel der vorliegenden Arbeit war es deshalb, mit Hilfe der nichtinvasiv messbaren Herzratenvariabilität (HRV) den Zustand der sympatho-vagalen Balance abzubilden. In weiteren Schritten sollte später ein aus der HRV abgeleiteter Parameter identifiziert werden, der geeignet ist, eine drohende IDH anzukündigen. Die Stärke der Kofaktoren Alter, Geschlecht, Zeit an der Dialyse, Diabetes mellitus, KHK und NYHA-Einstufung wurde hinsichtlich ihres Einflusses auf die HRV untersucht. Die Reliabilität der HRV-Messung sollte durch intraindividuellen Vergleich im Zeitverlauf überprüft werden.

Methoden: Bei insgesamt 34 Dialysepatienten (Alter $56 \pm 14,4$, m/w=23/11) wurden während der Dialyse und über das Dialyseende hinaus kontinuierliche EKGs abgeleitet. Die zeitlichen Schwankungen zwischen den R-Zacken stellen die HRV dar (Rohdaten), daraus wurden mit einer geeigneten Software verschiedene Parameter abgeleitet und den statistischen Tests unterzogen. Es erfolgte zeitnah eine Wiederholungsmessung bei dem gleichen Patientenkollektiv.

Ergebnisse: Es wurden die Tachogramme aus der 1. Messreihe von jedem Studienteilnehmer dargestellt. Verlauf und Erscheinungsbild konnten teilweise mit vorliegenden Risikofaktoren in Assoziation gebracht werden, teilweise nicht. Die Verteilung der Messwerte während und nach der Hämodialyse (HD) entsprach in etwa unseren Erwartungen. Die Prüfung des Einflusses der Kofaktoren ergab kaum signifikante Ergebnisse, möglicherweise aufgrund der kleinen Stichprobe und der Inhomogenität der Vergleichsgruppen. Der Reliabilitätstest ergab die Zuverlässigkeit der Methode.

Folgerungen: Für signifikantere Ergebnisse sollte geprüft werden, ob häufige Kurzzeitmessungen (alle 15 min) anstelle eines 3-Stunden-Messzeitraumes geeigneter sind. Es sollten eine größere Stichprobe und homogenere Vergleichsgruppen angestrebt werden.

Deußing, Kerstin: Deskriptive Analyse der Messgenauigkeit und Korrelation zu klinischen Merkmalen bei kontinuierlichen, mehrstündigen Aufzeichnungen der Herzratenvariabilität bei Patienten während und nach Hämodialysebehandlung Halle (Saale), Univ., Med. Fak.; Diss. Seiten, 2017

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Die Hämodialyse	1
1.1.1	Einführung	1
1.1.2	Epidemiologie	1
1.1.3	Prinzip der Hämodialyse	2
1.1.4	Auftretende Komplikationen	3
1.1.5	Komplikation IDH	5
1.1.6	Maßnahmen zur Verhinderung von IDHs	7
1.2	Vegetatives Nervensystems und HD	10
1.3	Die HRV	12
1.3.1	Begriffserklärung und geschichtlicher Hintergrund	12
1.3.2	Messung der HRV	13
1.3.3	HRV-Normwerte	15
1.3.4	Einflussfaktoren auf die HRV	17
1.3.5	Klinische Anwendungsbereiche	18
2	ZIELSTELLUNG	21
3	PATIENTEN UND METHODEN	22
3.1	Patienten	22
3.1.1	Patienten und Ethik	22
3.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien	22
3.1.3	Einteilung der Beobachtungsgruppen	24
3.2	Untersuchungsablauf und Untersuchungsbedingungen	26
3.3	Gewinnung der Daten	26
3.3.1	Datenaufbereitung	27
3.3.2	Angewandte Parameter und Interpretation	29
3.4	Statistik	30
4	ERGEBNISSE	31
4.1	Beschreibung der Stichprobe	31
4.2	Darstellung der HRV in Form von Tachogrammen	32
4.3	Verteilung der Messwerte	41
4.4	Darstellung von Zusammenhang und Messpräzision bei Vergleich von Messreihe 1 mit Messreihe 2	45
4.5	Einfluss verschiedener Ausprägungen einer Variable auf die HRV	46
4.5.1	Alter	47
4.5.2	Geschlecht	47
4.5.3	Zeit an der Dialyse	48

4.5.4	Diabetes mellitus.....	49
4.5.5	KHK	49
4.5.6	NYHA.....	50
4.6	Regressionsanalyse – Welcher Faktor hat den stärksten Einfluss auf die HRV?.....	50
5	DISKUSSION.....	54
5.1	Stichprobe.....	54
5.2	Tachogramme.....	55
5.3	Verteilung der Messwerte	56
5.4	Diskussion zur Messpräzision	56
5.5	Diskussion der Ergebnisse der Varianz- und Regressionsanalyse	57
5.6	Kritik und Perspektiven	60
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	62
7	Literaturverzeichnis.....	63
8	Thesen	72

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

ADH	Antidiuretisches Hormon
ANOVA	Analysis of variance
ANS	Autonomes Nervensystem
BP	Blood Pressure
BSAMIG	Biosignal Analysis and Medical Imaging Group
BV	Blood Volume
CKD	Chronic kidney disease
CV	Variationskoeffizient (Coefficient of variation)
CVLM	Caudal ventrolateral medulla
EBPG	European Best Practice Guidelines
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESRD	End-stage renal disease
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GN	Glomerulonephritis
HD	Hämodialyse
HF	High Frequency
HRV	Herzratenvariabilität
ICC	Intraclass-Korrelationskoeffizient
IDGW	Interdialytic Weith Gain
IDH	Intradialytische Hypotension
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KfH	Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V.
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
LF	Low Frequency
LF/HF Ratio	Low Frequency/High Frequency Verhältnis
LG10	Logarithmus zur Basis 10
MAP	Mean arterial pressure

MeanRR	Mittelwerte aller RR-Intervalle
nHF	normalisierte High Frequency
NKF	National Kidney Foundation
nLF	normalisierte Low Frequency
NTS	Nucleus tractus solitarii
NYHA	New York Heart Association
PAD	Peripheral artery disease
pNN50	Prozentsatz aufeinanderfolgender RR-Intervalle, die mehr als 50 ms voneinander abweichen
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RBV	Relative Blood Volume
RMSSD	Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen
RPGN	Rapid-progressive Glomerulonephritis
RVLM	Rostrale ventrolaterale medulla
SBP	Systolic Blood Pressure
SDNN	Standardabweichung aller RR-Intervalle
SG	Sollgewicht
TP	Total Power
UF	Ultrafiltration
ULF	Ultra Low Frequency
VHF	Vorhofflimmern
VLF	Very Low Frequency

1 EINLEITUNG

1.1 Die Hämodialyse

1.1.1 Einführung

Bei Eintritt einer terminalen Niereninsuffizienz ist es nur durch Einsatz von Nierenersatztherapie möglich zu überleben. Die vielfältigen Funktionen der Nieren sind lebenswichtig. Neben der Regulation des Blutdruckes, des Mineralhaushaltes, des Knochenstoffwechsels und der Bildung von Erythrozyten sorgt die Niere für die Entwässerung und Entgiftung des Körpers. Ohne diese wichtige Ausscheidungsfunktion kommt es zu einer Anreicherung von Stoffwechselgiften, von Körperwasser und zu einer Übersäuerung des Blutes. Als Nierenersatztherapie stehen HD, Peritonealdialyse oder Nierentransplantation zur Verfügung. Um einschätzen zu können, ob eine terminale Niereninsuffizienz vorliegt, wird die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) als wichtigstes Maß für die Ausscheidungsfunktion der Nieren herangezogen. Gemäß der Klassifikation der National Kidney Foundation (NKF) ist im Stadium 5 der chronischen Niereninsuffizienz ab einer GFR von $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ eine Nierenersatztherapie unter Berücksichtigung klinischer Merkmale erforderlich.

1.1.2 Epidemiologie

Zurzeit werden in Deutschland 71000 an chronischem Nierenversagen erkrankte Patienten in ca. 730 ambulanten Einrichtungen regelmäßig dialysiert (Stand 2013). Jährlich kommen 14000 weitere Patienten dazu. Von den angewandten Dialyseverfahren ist die HD das häufigste. Sie wird in der Regel 3 bis 4 mal pro Woche durchgeführt. Die wichtigsten renalen Grunderkrankungen, die zur Dialysepflicht führen, sind die diabetische Nephropathie (26,1 %), die vaskuläre Nephropathie (20,6 %) und die glomeruläre Nephropathie (17,8 %). Des Weiteren sind, wenn auch mit geringerem Anteil, die interstitiellen Nierenerkrankungen (6,5 %), Zystennieren (6,5 %) und Systemerkrankungen (3,2 %) zu nennen. Verschiedene andere Nierenerkrankungen, die als Ursache in Frage kommen, werden zu einer Gruppe zusammengefasst (19,3 %). Der Anteil der männlichen Dialysepatienten (61,9 %) überwiegt deutlich den Anteil der weiblichen (38,1 %). Sowohl bei Männern als auch

bei Frauen beträgt das Alter im Durchschnitt 66-67 Jahre (Gemeinsamer Bundesausschuss 2016).

1.1.3 Prinzip der Hämodialyse

Bei terminaler Niereninsuffizienz stehen verschiedene Therapiemöglichkeiten zur Auswahl (HD, Hämofiltration, Hämodiafiltration, Peritonealdialyse und Nierentransplantation). Die HD ist das am weitesten verbreitete Verfahren zur Blutreinigung. Da die während einer HD im Körper des Patienten auftretenden Flüssigkeits- und Volumenschwankungen ein wichtiger Grund für auftretende Nebenwirkungen sind, seien hier die physikalischen Prinzipien sowie physiologischen Vorgänge während einer Dialyse näher beschrieben. Bei der HD handelt es sich im Gegensatz zur Peritonealdialyse, die innerhalb des Körpers stattfindet und bei der die Eigenschaften des Peritoneums für den Stoffaustausch genutzt werden, um ein extrakorporales Verfahren. Das Blut wird außerhalb des Körpers des Patienten gereinigt. Um einen entsprechenden Blutfluss zu ermöglichen, ist ein Gefäßzugang erforderlich. Dieser wird meist in Form einer arteriovenösen Fistel bereits einige Zeit vor Beginn der Dialysetherapie angelegt, da eine arteriovenöse Fistel oft Monate benötigt, um sich zu stabilisieren. Das Blut wird nun mit Hilfe einer Pumpe zum Dialysator geleitet. Der Dialysator ist die zentrale Komponente im Dialyseablauf. Hier finden sowohl Entgiftung als auch Wasserentzug statt. Die Kapillaren der Hohlfaserdialysatoren stellen die semipermeable Membran dar. Alle Moleküle, die aus dem Blut entfernt werden sollen, werden der Dialysierflüssigkeit gar nicht oder nur in reduzierter Menge beigefügt (z.B. Harnstoff oder Kalium). So können die harnpflichtigen Substanzen nach dem Prinzip der Diffusion durch die semipermeable Membran in die Dialysierlösung wandern, da deren Konzentration dort niedriger ist. Umgekehrt diffundieren erwünschterweise Substanzen aus der Dialysierlösung ins Blut, da deren Konzentration in der Dialysierlösung höher ist (z.B. Natriumbikarbonat zum Azidoseausgleich). Für größere Moleküle wie Blutzellen oder Proteinmoleküle z.B. Albumin sind die Membranen nicht durchlässig. Neben den harnpflichtigen Substanzen muss der Patient auch von den Wasseransammlungen befreit werden, die er aufgrund seiner Niereninsuffizienz im dialysefreien Intervall im Körper eingelagert hat. Dazu wird das Prinzip der Ultrafiltration (UF) angewendet. Der auf Dialysatseite erzeugte negativ-hydrostatische Druck sorgt für den entsprechenden Flüssigkeitsentzug und kann variiert werden. Für eine erfolgreiche Dialyse müssen sich auch im Inneren des Körpers komplexe physikalische Vorgänge abspielen. Ein geeignetes Modell zur Veranschaulichung ist die Aufteilung der Körperflüssigkeiten

eines Menschen auf drei verschiedene Kompartimente (Fässchentheorie nach Willi Servos, Breuch und Servos 2010). In den Blutgefäßen befinden sich 8 % der Körperflüssigkeit, im Interstitium 28 % und intrazellulär befinden sich 64 % der Körperflüssigkeit. Für die HD wird eine Verbindung mit dem Blutgefäßsystem hergestellt. Bei einem Blutfluss von 300 ml/min wäre das gesamte Blut in ca. 20 Minuten von den harnpflichtigen Substanzen befreit. Der Hauptanteil ist jedoch im ganzen Körper verteilt und befindet sich in den Zellen und im Interstitium (zusammen 92 %). Das gereinigte Blut tritt daher in einer 4-5 stündigen Dialysesitzung mehrfach wieder in den Körper ein, so dass die harnpflichtigen Substanzen auch aus den inneren Kompartimenten in das Blut diffundieren und auf diese Weise aus dem Körper entfernt werden können. Die bereits o.g. UF ist das Verfahren, mit dem Flüssigkeit aus dem Körper entfernt wird. Dadurch dickt das Blut im Laufe der Behandlung ein und der Hämatokrit steigt. Da gemäß des osmotischen Prinzips das Wasser vom Ort der niedrigeren zum Ort der höheren Konzentration fließt, strömt das Wasser aus dem Körperinneren in die Gefäße nach („refilling“) und wird durch den Dialysator entfernt. Es muss darauf geachtet werden, dass ein Gleichgewicht besteht zwischen Flüssigkeitsentzug (UF) und Flüssigkeitsnachstrom aus dem intrazellulären und interstitiellen Raum in den intravasalen Raum. Ein Ungleichgewicht führt zur Abnahme des zirkulierenden Blutvolumens und damit zum Druckabfall im Gefäßsystem.

1.1.4 Auftretende Komplikationen

Innerhalb der komplexen Regelsysteme des Körpers findet ein ständiger Soll-Ist-Abgleich statt. Osmorezeptoren messen Salz- und Wassergehalt und geben die Informationen an das Gehirn. Entsprechende Signale des Gehirns erzeugen Durst oder Salzappetit, führen zu erhöhter Wasserrückresorption in der Niere oder zu Diurese. Keine Form der apparativen Nierenersatztherapie kann die komplexen physiologischen Regelvorgänge des Organismus ersetzen. Um die Leistungen der Nieren im Vergleich zu einer standardmäßigen Dialyse darzustellen, seien die folgenden Zahlen genannt: Während die menschlichen Nieren kontinuierlich in ca. 10000 Minuten pro Woche ca. 1200 Liter Blut filtrieren, werden bei der chronischen Dialyse innerhalb von 700-1500 Minuten pro Woche ca. 150-200 Liter Blut filtriert, das sind bestenfalls 15 % im Vergleich zu den menschlichen Nieren. Dass die Patienten mithilfe der vergleichsweise „primitiven“ Nierenersatzverfahren sogar mehrere Jahrzehnte überleben können, wird daher sogar in medizinischen Fachzeitschriften als wahres Wunder bezeichnet (Ledebo et al. 2000). Jedoch treten immer wieder

Komplikationen auf. Manche sind lebensbedrohlich. Innerhalb von ca. 4-5 Stunden wird mit der Hämodialyse versucht, Stoffwechselgifte zu eliminieren, die Elektrolyte zu regulieren und die Wassereinlagerungen zu entfernen, die sich in der dialysefreien Zeit im Körper angereichert haben. Dies ist ein sehr belastendes Verfahren für den Organismus, dessen Regulationsmechanismen leicht an ihre Grenzen kommen können, besonders wenn sie durch Alter und Krankheit beeinträchtigt sind und nicht mehr gut funktionieren.

Eine über 12 Jahre dauernde Studie aus Indien an 1535 Patienten mit CKD (Chronische Niereninsuffizienz, engl. Chronic kidney disease) hat gezeigt, dass die IDH mit 26,1 % die häufigste Komplikation ist. Es folgen Erbrechen und Übelkeit mit 14,2 %, Schüttelfrost mit 14,4 %, Brust- und Rückenschmerzen mit 13,0 %, Hypertension mit 10,4 %, Kopfschmerzen mit 10,4 %, Hypoglykämie mit 6,4 %, Muskelkrämpfe mit 3,0 %, Hämatome mit 0,64 %, intrazerebrale Blutungen mit 0,03 % und Katheterkomplikationen mit 0,03 % (Singh et al. 2015). Der Hauptgrund für Erbrechen und Übelkeit ist die IDH, auf die im folgenden Kapitel gesondert eingegangen wird. Weitere Ursachen der IDH umfassen Hämodialyse-Disäquilibrium-Syndrom, zu hohe Dialysat-Natrium und -Kalziumkonzentrationen sowie Gastroparese. Die ebenfalls häufig auftretenden Muskelkrämpfe sind einer exzessiven UF (maximal 10 ml/kg Körpergewicht/h, Kapitel 1.1.6) und niedrigem Dialysat-Natrium geschuldet. Wenn das Refilling überschritten wird, entsteht ein Ungleichgewicht zwischen Wasserentzug und Wassernachstrom (Kapitel 1.1.3). Muskelkrämpfe stellen häufig ein erstes Zeichen eines beginnenden Blutdruckabfalles dar, da beide Symptome die gleiche Ursache haben (Gewebsischämie). Hyponatriämie führt zu einem verminderten Flüssigkeitsrückstrom aus dem Gewebe in das Gefäßsystem, da Natrium eine osmotisch wirksame Substanz ist. Ein erhöhter Natriumgehalt in der Dialysierflüssigkeit kann hier Abhilfe schaffen, der Flüssigkeitsrückstrom aus dem Gewebe wird dadurch beschleunigt. Es besteht jedoch die Gefahr, dass der Patient durstig wird und zu viel trinkt.

Auch als Komplikationen zu erwähnen sind Veränderungen im Kaliumhaushalt (Breuch und Servos 2010), die sich durch Tachy- oder Bradykardien äußern können. Ursachen sind Kaliumverluste aufgrund von Durchfällen und erhaltener Restausscheidung der Niere bzw. Hyperkaliämien aufgrund von Ernährungsfehlern (zu viel kaliumhaltige Nahrungsmittel in der dialysefreien Zeit), ausgeprägter metabolischer Azidose (Kalium gelangt im den Austausch mit H^+ -Ionen aus den Zellen ins Blut) oder Hämolyse durch mechanische Zerstörung der Erythrozyten im Blutschlauchsystem. Hier helfen nur häufige Kaliumkontrollen und eine an die

Situation angepasste Kaliumkonzentration in der Dialysierflüssigkeit. Alles in allem erfordert die Dialysebehandlung trotz modernster Technik viel Erfahrung, Sorgfalt und Aufmerksamkeit des medizinischen Personals, um die vielgestaltigen Komplikationen rechtzeitig erkennen zu können und zu vermeiden.

1.1.5 Komplikation IDH

Da die IDH die häufigste Komplikation während der Dialyse darstellt, soll in diesem Kapitel näher darauf eingegangen werden. Die IDH tritt in annähernd 25 % aller Dialysebehandlungen auf (Sandberg et al. 2014). Es gibt Subgruppen von Patienten, in denen die IDH sogar in 50 % der Behandlungen auftritt. Dabei handelt es sich um Patienten mit Diabetes mellitus, ältere Patienten, Patienten mit einer Insuffizienz des Autonomen Nervensystems (ANS) und Patienten mit verschiedenen Herzerkrankungen (Santos et al. 2012). Die Zahl dieser Patienten nimmt stetig zu. Bezüglich der Definition der IDH existiert in der Literatur keine allgemeingültige Vereinbarung. Eine Definition, die nur absolute Blutdruckwerte umfasst, ist nicht sehr aussagekräftig, da diese von Patient zu Patient individuell sehr unterschiedlich sein können. Während die Werte bei dem einen Patienten als Blutdruckabfall gewertet werden müssen, gelten sie als normal, wenn ein Patient chronisch unter niedrigem Blutdruck leidet (Sornmo et al. 2012). Die European Best Practice Guidelines (EBPG) schlagen in Anlehnung an die KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) Guidelines folgende Definition vor: Ein Abfall des systolischen Blutdrucks (SBP) um ≥ 20 mmHg oder ein Abfall des mittleren arteriellen Drucks (MAP) um ≥ 10 mmHg in Verbindung mit klinischen Symptomen, die eine Intervention erforderlich machen (Kooman et al. 2007), (KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update 2015). Aus der Hypotension resultiert eine Hypoperfusion von Muskeln, Gastrointestinaltrakt und Gehirn, was eine Vielzahl von Symptomen mit sich bringt: Krämpfe, Übelkeit mit oder ohne Erbrechen, Sehstörungen, Schwindel, extreme Müdigkeit und Schwäche (Santos et al. 2012). Auch lebensbedrohliche Probleme wie zerebrovaskuläre Insuffizienz, Synkopen, TIAs können sich durch die IDH entwickeln. Die Arbeit von Madero und Sarnak beschäftigt sich mit der Frage, ob und inwieweit die HD das Gehirn schädigt, da es unter HD-Patienten sowohl eine hohe Prävalenz an strukturellen Hirnanomalien als auch kognitiven Beeinträchtigungen gibt (Madero und Sarnak 2011). Wiederholte IDH-Episoden sind mit Myokardischämie assoziiert und können mit der Zeit zu irreversiblen Herzschäden führen. Um die Pathophysiologie der IDH zu verstehen, muss man sich die verschiedenen Faktoren vor Augen führen, die für die hämodynamische Stabilität verantwortlich sind. Der

Blutdruck (BP) wird bestimmt durch das Blutvolumen (BV), durch den peripheren Widerstand der Widerstandsgefäße und das Herzschlagvolumen. In einer Studie wird beschrieben, dass symptomatische Hypotensionen zu erwarten sind, wenn das relative Blutvolumen (RBV) auf unter 50 ml/kg Körpergewicht sinkt (Barth et al. 2003). Es hat sich aber gezeigt, dass das Absinken des Blutvolumens nicht der einzige ausschlaggebende Faktor für eine IDH ist. Die Blutvolumenminderung wird nur dann symptomatisch, wenn die Kompensationsmechanismen wie Vasokonstriktion und Erhöhung der Herzfrequenz versagen (Dasselaar et al. 2012). Die IDH wird hauptsächlich verursacht durch eine zu hohe UF, insbesondere dann, wenn die Patienten eine hohe interdialytische Gewichtszunahme (IDWG, engl. Interdialytic weight gain) aufweisen (Ghaffar und Easom 2015), in der das ANS keine ausreichende Vasokonstriktion durch Sympathikusaktivierung mehr aufrechterhalten kann. In der Bemühung, durch die Dialyse wieder das „Trockengewicht“ zu erreichen, kann die UF im Verhältnis zur kurzen Dialysezeit zu hoch sein, so dass sie vom Körper nicht kompensiert werden kann und zum Zusammenbruch der peripheren Durchblutung (Schocksymptomatik) führt. Sind die Kompensationsmechanismen beeinträchtigt, z.B. durch Verabreichung antihypertensiver Medikamente, liegt eine Dysfunktion des ANS vor oder besteht eine strukturelle Herzerkrankung, kommt es zu inadäquaten Reaktionen auf die Blutvolumenminderung, wodurch sich das Risiko des Auftretens einer IDH erhöht. Als strukturelle Herzerkrankung ist bei Dialysepatienten vor allem die Linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) inkl. der darauf folgenden Gefügedilatation zu nennen, das Endresultat einer lange bestehenden Hypertonie und einer chronischen Volumenüberladung (Santos et al. 2012). Mahlzeiten kurz vor oder während der Dialyse können ebenfalls dazu beitragen, dass eine IDH entsteht, da sich ein großer Teil des Blutes im Splanchnikusgebiet befindet und dem Kreislauf nicht zur Verfügung steht. In der Untersuchung von Kistler et al. über Vor- und Nachteile des Essens während der Dialyse, wird die postprandiale Hypotension diskutiert (Kistler et al. 2014). Auch eine zu niedrige Dialysat-Natrium-Konzentration spielt eine Rolle. Sie erschwert das „refilling“ und kann zu Blutdruckabfällen führen. Eine ausführliche Auflistung aller Risikofaktoren, die das Auftreten einer IDH begünstigen, wurde bei Davenport (Davenport 2014) entnommen (Tabelle 1). Zu einer IDH gehören, wie oben beschrieben, definitionsgemäß Symptome, die eine Intervention erforderlich machen. In verschiedenen Studien wurde allerdings darauf hingewiesen, dass auch eine asymptotische Hypotension zu Hypoperfusion und schlechtem Outcome führen kann (Meredith et al. 2015), (Chesterton et al. 2010). Darüber ist jedoch noch nicht viel bekannt.

Tabelle 1: Risikofaktoren, die das Auftreten einer IDH begünstigen nach Davenport et al., 2014

	Risikofaktor
Demographische Faktoren	Höheres Alter Weibliches Geschlecht
Komorbiditäten	Diabetes Autonome Neuropathie Hypertension Hypotension Steigende Pulswellengeschwindigkeit
Herzerkrankungen	Systolische Dysfunktion Diastolische Dysfunktion Herzklappenerkrankungen Restriktive Kardiomyopathie
Patientenspezifische Faktoren	Hohe Interdialytische Gewichtszunahme (IDWG) Sporadische Anwesenheit Verkürzung der Dialysezeit
Klinische Faktoren	Unkorrekte Einschätzung des Sollgewichtes
Faktoren Dialysebehandlung	Kurze Dialysezeiten Seltene Behandlungen
Dialyseprozedur	Ultrafiltrationsrate zu hoch Zu schnelle Reduktion der Plasmaosmolalität Reaktionen auf Heparin Reaktionen auf den Dialysator
Dialysatzusammensetzung	Hohe Dialysattemperatur Niedriges Dialysat-Natrium Niedriges Dialysat-Kalzium Niedriges Dialysat-Kalium Hyperalkalisches Dialysat
Faktoren Dialyseeinrichtung	Hohe Umgebungstemperatur Kontaminiertes Dialysewasser

1.1.6 Maßnahmen zur Verhinderung von IDHs

Wenn die IDH eingetreten ist, stehen dem Pflegepersonal verschiedene Maßnahmen zur Verfügung, um zu verhindern, dass der Blutdruckabfall in eine Bewusstlosigkeit übergeht (Bradshaw et al. 2015). Diese sind zügig und routiniert durchzuführen. Schocklagerung, UF-Pause, Volumensubstitution mit 0,9%iger NaCl-Lösung und engmaschige Blutdruckkontrollen können die Kreislaufsituation stabilisieren.

Es bleibt jedoch die Frage, wie diese Situationen von vornherein zu verhindern sind. Gegenwärtig gibt es noch keine akzeptierten Standards zur Prävention und Behandlung von IDH (Leung et al. 2014). Zahlreiche Studien und Untersuchungen haben sich mit dieser Thematik beschäftigt und versucht, die Problematik von verschiedenen Seiten anzugehen. Viele Bemühungen zielen auf eine Optimierung des Flüssigkeitshaushaltes. Das Sollgewicht (SG) sollte regelmäßig überprüft und angepasst werden. Ist das SG als absolut zu niedrig festgelegt, folgt daraus eine zu

hohe UF durch nicht mehr gegebenes Refilling am Ende der Dialyse. Andererseits kann aber bei physiologisch korrektem SG auch durch zu hohe UF pro Zeiteinheit (aufgrund zu hoher IDWG) eine IDH ausgelöst werden. Die IDWG resultiert aus einer zu hohen Flüssigkeitsaufnahme des Patienten seit der letzten Dialyse. Je höher die IDWG, umso höher fällt die UF aus. Die Herausforderungen des Flüssigkeitsmanagements werden in der Arbeit von Flythe und Brookhart beschrieben. Größere IDWG, schnelle UF und aggressive Flüssigkeitsentfernung sind verbunden mit hämodynamischer Instabilität und nachteiligen kardiovaskulären Ereignissen (Flythe und Brookhart 2014). Idealerweise sollten dem Körper bei der UF nicht mehr als 10 ml/kg Körpergewicht/h entzogen werden (Agar 2015). Um die IDWG einzudämmen, sollte der Patient eine Ernährungsberatung erhalten und zu Wasser- und Salzrestriktion angehalten werden. Dies ist aber oft nicht zu erreichen, da es viel Einsicht und Disziplin erfordert. Auch das Ausdehnen der Dialysezeit bzw. der Anzahl der Dialysebehandlungen auf 4 pro Woche (Agarwal 2012) kann zur Verringerung der IDH beitragen, da hierdurch niedrigere UF-Raten ermöglicht werden. Weiterhin hat sich gezeigt, dass ein starres UF-Profil unvorteilhaft ist. Zu Beginn der Dialyse besteht noch eine Flüssigkeitsüberladung, wodurch leicht Flüssigkeit zu entziehen ist und in das Gefäßsystem nachströmt. Im weiteren Verlauf nimmt die Flüssigkeitsüberladung ab, daran könnte die UF mit einem entsprechenden Profil angepasst werden (Agarwal 2012). Auch das Natrium-Profil kann individuell eingestellt werden. Eine hohe Natrium-Konzentration begünstigt das „refilling“, führt aber zu Durstgefühl. Hier gilt es einen Mittelweg zu finden. Analog der UF-Profile kann zu Beginn der Dialyse das Dialysat-Natrium höher gewählt werden als später (Ghaffar und Easom 2015). Es gibt automatische lineare oder Stufen-Natriumprofile sowie manuelle Natriumprofile. Doch neben Natrium wurde noch ein anderes Elektrolyt untersucht. In einem Artikel von Rocha et al. wurde angeregt, die Rolle des Phosphates zum Gegenstand weiterer Untersuchungen zu machen, aufgrund der Beobachtung, dass häufige hypotensive Episoden während HD neben höherer Prävalenz von Diabetes mellitus und niedrigem Trockengewicht auch mit erhöhtem Phosphatspiegel assoziiert sind (Rocha et al. 2015). Ein weiteres Verfahren zur Verhinderung von IDH ist eine niedrigere Temperatur des Dialysats (36°C). Dies führt zu einer Verringerung der Körpertemperatur und hilft bei der Steigerung des Gefäßtonus (Ghaffar und Easom 2015). Einige Studien haben gezeigt, dass durch den Einsatz des Sympathomimetikums Midodrine (wird sonst bei orthostatischer Dysregulation eingesetzt) in Verbindung mit kaltem Dialysat der Gefäßwiderstand und das Herzzeitvolumen verbessert werden, so dass sich die Häufigkeit von IDH verringerte (Hoeben et al. 2002), (Cruz et al. 1998), (Cruz et al. 1999). Einige Untersuchungen

beschäftigen sich mit der Frage, wie sich die Gabe von L-Carnitin auf die hämodynamische Stabilität von Dialysepatienten auswirkt. L-Carnitin transportiert Fettsäuren und ist ein wichtiger Metabolit im mitochondrialen Energiestoffwechsel, wo es auch die Anhäufung organischer Säuren verhindert. Aufgrund der Verluste an der Dialysemembran sowie durch Synthesestörungen in Niere und Leber kommt es zu einem L-Carnitin-Mangel. Eine Supplementierung kann intradialytischen Komplikationen entgegenwirken, genannt wurde auch die IDH. Besonders herzkrankte Dialysepatienten mit Angina pectoris, ischämieinduzierter Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock, Kardiomyopathie und Myokardinfarkt sollen davon profitieren (Kudoh et al. 2013), (Guarnieri 2015). Noch effektiver soll die Behandlung in Verbindung mit Vitamin E sein (Tayebi Khosroshahi et al. 2013). Eine ebenfalls interessante Studie wurde 2011 in Asien durchgeführt. Die Patienten wurden angewiesen, während der Dialysesitzung Koreanischen Roten Ginseng zu kauen. Die Inhaltsstoffe des Koreanischen Roten Ginsengs führten zu Vasokonstriktion und zu einer signifikanten Verringerung des Auftretens von IDH (Chen et al. 2012). Weiterhin wurde vorgeschlagen, die Bedeutung von Desmopressin (synthetisches Analogon zum körpereigenen antidiuretischen Hormon – ADH) bei der Verhinderung von IDH zu untersuchen. Es ist hauptsächlich für die Wasserretention in den Sammelrohren der Niere verantwortlich. Darüber hinaus ist es jedoch auch ein Vasokonstriktor und stellt im Zustand von Hypotonie und Hypovolämie einen wichtigen Ausgleichsmechanismus zur Aufrechterhaltung des arteriellen Blutdrucks dar. Beladi-Mousavi et al. kommen aufgrund ihrer Untersuchungen zu dem Schluss, dass intravenöse oder intranasale Verabreichung von Desmopressin mit einer signifikant niedrigeren Inzidenz von IDH verbunden ist. Jedoch waren hier die Patientenzahlen klein, die Untersuchungen von kurzer Dauer (Beladi-Mousavi et al. 2012), (Beladi Mousavi und Tamadon 2014).

Im Zentrum der vorliegenden Arbeit stehen aber nicht die beschriebenen konventionellen Techniken sondern technologische Entwicklungen der Dialysesysteme mit dem perspektivischen Ziel einer Biofeedback gesteuerten Dialyse (Davenport 2009), (Davenport 2011). „Online-Monitoring chemischer/physikalischer (Bio-)Signale während der Hämodialyse repräsentieren den ersten Schritt in Richtung physiologische Dialyse...“ (Locatelli et al. 2005). Mithilfe nichtinvasiver Technik können unterschiedliche Variablen zeitkontinuierlich untersucht werden: BP, Bluttemperatur, RBV, Elektrolyte, Harnstoff und Bioimpedanz. Wegen der nachgewiesenen erhöhten kardiovaskulären Mortalität von Dialysepatienten (mindestens 10-20fach höher als in der Allgemeinbevölkerung) (Foley et al. 1998)

stellt sich u.a. die Frage nach der Rolle des ANS bzw. seiner Charakterisierung mittels nichtinvasiver Methoden (Herzfrequenz, HRV, Herzrattenturbulenz und Baroreflex-Sensitivität). Mittels photoplethysmographischer Verfahren können Pulswellen und Sauerstoffsättigung aufgezeichnet werden. Eine weitere Annäherung an eine „physiologische“ Dialyse stellen die Biofeedbacksysteme dar. Wiederholte Messungen von physiologischen Parametern mittels Biosensoren sollen möglichst frühzeitig durch einen Soll/Ist-Vergleich physiologische Abnormitäten aufdecken und die mögliche Grundlage für eine evtl. Biofeedback gesteuerte, „physiologische“ Dialyse bilden. (Azar 2008). Die Methoden sind so vielfältig, dass bereits die Frage aufkam: Ist das Dialyseequipment ein echtes Werkzeug oder nur Spielerei (Locatelli et al. 2005)? Es erfordert gut ausgebildetes medizinisches Personal, um die Ergebnisse des Blutvolumenmonitorings interpretieren und nutzen zu können (Micklos 2013). Nicht zu unterschätzen ist der Kostenfaktor: Die derzeitige Dialysetechnik kostet ca. 50.000 € pro Patient und Jahr (Locatelli et al. 2005). Und es wird weiter an Verbesserungen gearbeitet. Relativ jung ist die Erprobung von Fuzzy-Controllern bei der Regelung der Hämodialyse. Diese Technik erlaubt auch die Einbeziehung „unscharfer“ Signale, so dass fließendere Anpassungen möglich sind. Die Anzahl der kritischen Blutdruckabfälle konnte hierdurch reduziert und das Wohlbefinden der Patienten gesteigert werden (Hickstein 2006), (Schmidt et al. 2001). In dieser Arbeit soll nun geklärt werden, in welchem Umfang die HRV zur besseren Verträglichkeit der Dialyse beitragen kann.

1.2 Vegetatives Nervensystems und HD

Die Wirkungen des vegetativen Nervensystems sind der willkürlichen Kontrolle weitgehend entzogen, weshalb es auch Autonomes Nervensystem (ANS) genannt wird. Die Axone des ANS beginnen im Hirnstamm bzw. im Rückenmark und ziehen nach einer Umschaltung in peripheren vegetativen Ganglien zu den Effektororganen. Die Neurone vor diesen Ganglien werden als präganglionär, die danach als postganglionär bezeichnet. Nach der Lage der präganglionären Fasern unterscheidet man einen thorakolumbalen Anteil (Sympathikus) und einen kraniosakralen Anteil (Parasympathikus). Sympathikus und Parasympathikus lösen scheinbar gegensätzliche Reaktionen aus, wirken aber nicht als absolute Antagonisten. Der Sympathikus fördert eine leistungsbezogene Reaktionslage durch Verbesserung der Energieversorgung (Glykogenolyse, Lipolyse), Bronchodilatation, Steigerung der Herzfrequenz, Hemmung der Magen-Darm-Tätigkeit. Diese Vorgänge werden durch Adrenalin unterstützt, das aus den Nebennieren ausgeschüttet wird. Der

Parasympathikus fördert hingegen eine Reaktionslage, die dem Aufbau und der Regeneration des Organismus dient (Pape et al. 2014).

Die Situation während der Dialyse, die ein funktionsfähiges ANS erfordert, ist die Abnahme des BV in den Gefäßen durch die UF. Die Rezeptoren, die für die Aufrechterhaltung des BP und der Sicherstellung der Gewebe- und Organdurchblutung verantwortlich sind – die Barorezeptoren – sind im Aortenbogen und im Karotissinus lokalisiert. Druckänderungen setzen einen komplizierten Mechanismus in Gang: Steigt der Druck, werden die Barorezeptoren gedehnt und ein aktivierendes Signal wird zum NTS (Nucleus tractus solitarii) im Hirnstamm geschickt. Dieser gibt ein aktivierendes Signal zur CVLM (Kaudale ventrolaterale Medulla). Diese Aktivität hemmt wiederum die RVLM (Rostrale ventrolaterale Medulla). Bei der RVLM handelt es sich um den zentralen Kern zur Steuerung des sympathischen Nervensystems. Demnach ergibt sich über diese Kette bei Druckanstieg eine Inhibierung des Sympathikus; im umgekehrten Fall führt ein Druckabfall letztendlich zu einer Steigerung des Sympathikotonus durch eine geringere Inhibierung der RVLM. Auch im venösen System gibt es Barorezeptoren (in der Lunge und im rechten Herzen), deren Informationen über die gleichen Verschaltungen verarbeitet werden. Es resultieren Änderungen der Herzfrequenz, die die veränderten Druckverhältnisse ausgleichen soll. Das ANS hat drei Haupteffekte auf die Herzaktivität (Tabelle 2):

Tabelle 2: Wirkung des vegetativen Nervensystems am Herzen

Wirkung	Sympathikus	Parasympathikus
Chronotrop	Gesteigerte Herzfrequenz	Verminderte Herzfrequenz
Dromotrop	Verminderte AV-Überleitungszeit	Erhöhung der AV-Überleitungszeit
Inotrop	Steigerung der Kontraktionskraft	

Bei einem steigenden Sympathotonus kommt es auch zu einer Wirkung an den Gefäßen. Die Vasokonstriktion ist der zweite Kompensationsmechanismus, um einem Blutdruckabfall während der Dialyse entgegen zu wirken. Die Regulation der Gefäßweite erfolgt allein durch den Sympathikus: Eine Zunahme der Aktivität führt zu Vasokonstriktion, während eine Abnahme der Aktivität eine Erschlaffung der Gefäßmuskulatur und damit eine Erweiterung der Gefäße nach sich zieht. Die postganglionären Neurone haben weitverzweigte Endigungen, die zwischen Adventitia und Media der Gefäßwände verlaufen. Die Stärke der Vasokonstriktion

hängt von der Entladungsfrequenz der postganglionären sympathischen Neurone ab (Pape et al. 2014), (Eller-Berndl 2010).

1.3 Die HRV

1.3.1 Begriffserklärung und geschichtlicher Hintergrund

Das Herz, das die Größe einer geschlossenen Faust hat und ca. 250-350 g wiegt, schlägt annähernd 100000 Mal am Tag und ca. 2,5 Billionen Mal während eines durchschnittlichen Lebens (Shaffer et al. 2014). Würde die Herzfrequenz von Zyklus zu Zyklus unverändert bleiben, so stetig wie ein Pendel, so wäre das vollkommen unphysiologisch. „A healthy heart is not a metronome“, so lautet die Überschrift des bereits oben zitierten Artikels von Fred Shaffer. Die HRV, die die Schwankungen in der Zeit zwischen den Herzschlägen bezeichnet, charakterisiert die Fähigkeit eines Organismus, den Herzschlag zu variieren und den momentanen Erfordernissen, die durch physische und psychische Belastungen entstehen, anzupassen. Aus den Aufzeichnungen des chinesischen Arztes Wang Shu-he aus dem 3. Jahrhundert geht hervor, dass ein starrer, gleichförmiger Puls den baldigen Tod des Patienten ankündigt (Lohninger 2017). In Ermangelung einer geeigneten Messtechnik wurden damals diese Beobachtungen mit Hilfe einer differenzierten Pulsdiagnostik gemacht. Erst durch die Erfindung der Elektrokardiographie wurde eine Darstellung der elektrophysikalischen Vorgänge im Herzen möglich, obwohl der Begriff der HRV zunächst kein Thema war. Die klinische Bedeutung zeigte sich erstmals 1965 in der Geburtshilfe. Von Hon und Lee wurde entdeckt, dass sich fetaler Stress in einer Veränderung der Herzschlagintervalle äußert (Task Force of The European Society of Cardiology 1996). 1978 folgte erstmals die Beschreibung des Zusammenhangs zwischen erniedrigter HRV und Mortalität nach Herzinfarkt durch Wolf et al (Wolf et al. 1978). Es folgte eine Vielzahl weiterer Arbeiten, die den Zusammenhang zwischen ANS und dessen Einfluss auf die Herzaktivität bestätigten. Da Sympathikus und Parasympathikus die Herzaktivität wechselseitig beeinflussen, beschreibt die HRV die sympatho-vagale Balance. Unter Ruhebedingungen bildet die HRV vor allem parasympathische Einflüsse ab (Task Force of The European Society of Cardiology 1996). Die HRV hat sich inzwischen zu einem unabhängigen Parameter etabliert, der Auskunft über den Zustand des ANS gibt.

1.3.2 Messung der HRV

Die HRV kann mit Hilfe eines 24-Stunden-EKG erfasst werden. Aber auch Kurzzeitmessungen sind möglich. Die genaue Ausmessung der Abstände zwischen den R-Zacken offenbart die Schwankungen (Abb. 1). Die Abstände werden in Millisekunden angegeben.

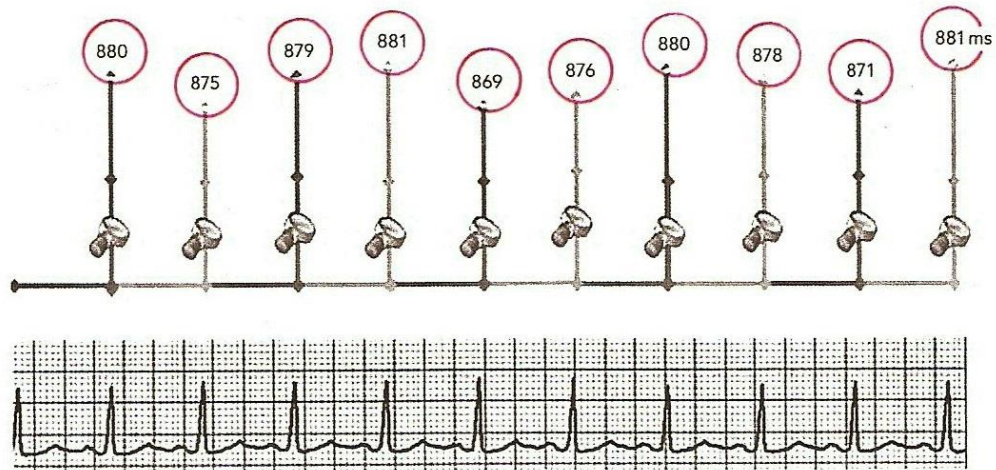


Abb. 1: zeitliche Schwankungen zwischen den Herzaktionen, hier von 869 ms bis 881 ms (Quelle: Eller-Berndl 2010)

Die EKG-Rohdaten können mit einer entsprechenden Software von Artefakten befreit werden (Kapitel 3.3.1). Bei der Analyse der HRV werden zwei Hauptverfahren verwendet: Es gibt Zeitbereichs- (time domain) und Frequenzbereichsmethoden (frequency domain). Für die Analyse im Zeitbereich werden einfach die RR-Intervalle herangezogen und daraus Standardabweichungen und Mittelwerte berechnet. Für die Auswertung eignen sich Methoden der deskriptiven Statistik (Berntson et al. 1997). Mit den Parametern der *Zeitbereichsanalyse* (MeanRR, SDNN, RMSSD; pNN50, Kapitel 3.3.2) können Aussagen über die Gesamtvariabilität getroffen werden. Da bei Langzeitaufzeichnungen die Häufigkeit von Störsignalen zunimmt, sollen nur EKG-Abschnitte bzw. HRV-Analysen gleicher Dauer verglichen werden (Task Force of The European Society of Cardiology 1996). Bei der *Frequenzanalyse* handelt es sich um ein etwas komplizierteres Verfahren, durch das aber differenziertere Beurteilungen der sympathischen und parasympathischen Einflüsse möglich sind. Mit Hilfe der Fourierschen Transformation wird das kontinuierliche Signal der RR-Intervalle in ein Spektrum zerlegt. Bei einem Langzeit-EKG handelt es sich um eine Vielzahl von

Schwingungen, die nun nach Verteilung geordnet werden. Die Darstellung erfolgt in einem Leistungsdichtespektrum (Abb. 2) und zeigt die Verteilung der Leistung oder Power (Varianz der RR-Intervalle in ms^2) als Funktion der Frequenz in Hz (Task Force of The European Society of Cardiology 1996).

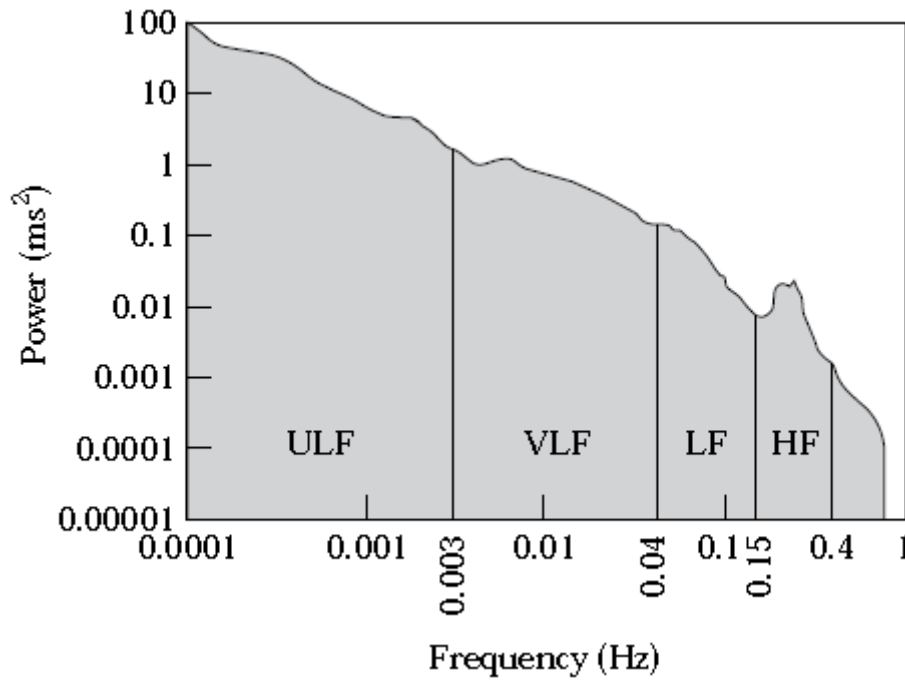


Abb. 2: Zerlegung eines 24-Stunden-EKGs in die verschiedenen Schwingungen und deren Anordnung nach Frequenz (Leistungsdichtespektrum), ULF=Ultra Low Frequency, VLF-Very Low Frequency, LF-Low Frequency, HF-High Frequency, Quelle Abb. (Task Force of The European Society of Cardiology 1996)

Wichtig für aussagekräftige Werte in der Spektralanalyse sind Artefaktfreiheit und Stationarität der Zeitreihe (Berntson et al. 1997) (Kapitel 3.3.1). Daher sind auch Kurzeitaufzeichnungen zu bevorzugen, da hier die Wahrscheinlichkeit der Stationarität des Signals höher ist. Bei der Frequenzanalyse werden sowohl die Gesamtpower (Total Power, TP) als auch die Power für drei Hauptfrequenzbereiche (HF, LF, VLF) ermittelt. Weiterhin ist der Quotient aus LF und HF (LF/HF Ratio) von Bedeutung. Welche Prozesse werden nun durch die einzelnen Frequenzbereiche repräsentiert? Darüber gibt Tabelle 3 Aufschluss. Neben den Zeitbereichs- und Frequenzbereichsmethoden gibt es noch geometrische und nichtlineare Methoden. Da diese in der hier vorliegenden Arbeit nicht verwendet werden, soll nicht näher darauf eingegangen werden.

Tabelle 3: Frequenzbereichsparameter der HRV

		Periodenlänge	Beschreibung
ULF	<0,0033 Hz	>5 min– 1 mal/24 h	darf nur bei Langzeitmessungen beurteilt werden wegen extrem niedriger Frequenz, schwer zu interpretieren
VLF	0,0033- 0,04 Hz	25s– 5 min	0,2-3 Schwingungen/min, sympathisch vermittelte hormonelle Einflüsse auf den Sinusknoten (Catecholamine, RAAS, Cortisol), thermoregulative Prozesse, vasomotorische Aktivität; VLF-Interpretationen aus Kurzzeitmessungen sollten vermieden werden
LF	0,04- 0,15 Hz	7-20 s	ca. 3-8,5 Schwingungen/min, sympathisch, parasympathisch, Frequenzbereich des Baroreflexes (0,1 Hz), alle Interventionen, die die Sympathikusaktivität erhöhen steigern auch den LF-Anteil der HRV; bei schwerer Herzinsuffizienz findet sich fast keine LF-Anteil trotz erhöhter Sympathikusaktivität und erhöhten Catecholaminspiegeln (Eller-Berndl 2010)
HF	0,15- 0,4 Hz	2,5-7 s	ca. 8,5-24 Schwingungen/min, entspricht ausschließlich der vagalen Modulation der Herzfrequenz, zwischen 0,2 und 0,3 Hz finden sich nachts und in Ruhe prominente Oszillationen, dies wird als respiratorische Sinusarrhythmie (RSA) bezeichnet
TP	0,003- 0,4 Hz		Gesamtvariabilität
LF/HF			sympatho-vagale Balance, ein nicht unumstrittenes Balancemaß, da das HF-Band parasympathisch dominiert ist und das LF-Band eine Mischung aus beiden vegetativen Komponenten darstellt; eine Erhöhung des Koeffizienten deutet auf einen zunehmenden Sympathikuseinfluss hin (bei Vagotonie würden sowohl Zähler als auch Nenner wachsen, der Quotient also gleich bleiben); LH/HF \uparrow →Sympathikus \uparrow , LF/HF \downarrow →Parasympathikus \uparrow ; ein ausgeglichenes Verhältnis wird bei manchen Autoren bei 1 angenommen, lt. eigener Erfahrung jedoch eher bei 0,5; Werte >1 bedeuten deutliche Sympathikusdominanz; keine Korrelation zu den anderen Parametern (Eller-Berndl 2010)

1.3.3 HRV-Normwerte

Die Messung der HRV hat sich in den letzten Jahren zu einem etablierten Verfahren entwickelt. Dadurch entstand der Bedarf Normwerte zu ermitteln, um eine Vergleichsmöglichkeit zu haben. In einer Metaanalyse von Nunan et al. wurden die

Daten aus 44 Studien mit insgesamt 21438 Teilnehmern zusammengetragen. Die von der Task Force 1996 veröffentlichten Werte sollten überprüft und aktualisiert werden. Es wurden nur Studien mit Kurzzeitmessungen (5 Minuten) herangezogen. In Tabelle 4 sind die ermittelten Werte abzulesen. Die wesentlichen Erkenntnisse sind, dass die größte Schwankungsbreite bei HF, die geringste bei MeanRR besteht. Verglichen mit Frauen gab es bei Männern geringfügig niedrigere Werte bei allen Time-Domain-Parametern. RMSSD und pNN50 konnten als robuste Marker (wie bereits von der Task Force von 1996 eingeschätzt) bestätigt werden (Nunan et al. 2010).

Tabelle 4: ermittelte Normwerte für Kurzzeitmessungen aus der Metaanalyse von Nunan et al. 2010

HRV Measure	No. of studies	Mean	SD	CV in %	Median	Range
MeanRR [ms]	30	926	90	10	933	785-1160
SDNN [ms]	27	50	16	32	51	32-93
RMSSD [ms]	15	42	15	37	42	19-75
HF [ms ²]	36	657	777	118	385	82-3630
LF/HF	25	2,8	2,6	93	2,1	1,1-11,6

SD=Standardabweichung, CV=Variationskoeffizient= SD/Mean x 100

Für diese Arbeit interessanter sind jedoch Normwerte für Langzeitmessungen. Die Arbeit von Sammito und Böckelmann aus 2016 hatte sich das Ziel gesetzt, eine Gruppe von gesunden Probanden verschiedener Altersgruppen und Geschlechter zu rekrutieren und in 24-Stunden-Messungen Normwerte für häufig verwendete HRV-Parameter festzulegen. Untersucht wurden 695 freiwillige, gesunde Probanden, davon 319 Männer (45,9 %) und 376 Frauen (54,1 %). Zwischen dem 20. und 60. Lebensjahr wurden in Dekaden Altersgruppen gebildet. Für alle Gruppen getrennt nach Männern und Frauen wurden Perzentilen kalkuliert. Es zeigte sich eine konsequente Verringerung der HRV-Messwerte mit zunehmendem Alter, ebenso eine Geschlechtsabhängigkeit der Befunde. Die ermittelten Referenzwerte (Tabelle 5) unterschieden sich erheblich von den 1996 veröffentlichten Werten der Task Force. Weitere Untersuchungen für die Altersgruppen < 20 Jahre und > 60 Jahre wurden empfohlen (Sammito und Bockelmann 2016).

Tabelle 5: Ermittelte HRV-Referenzwerte von Sammito und Böckelmann, 2016

Variable	Sex	Age group (y)	50th Perzentile
SDNN [ms]	male	20-30	56,54
		30-40	48,98
		40-50	41,52
		50-60	33,64
	female	20-30	46,34
		30-40	42,39
		40-50	33,71
		50-60	29,47
RMSSD [ms]	male	20-30	48,13
		30-40	40,71
		40-50	33,39
		50-60	28,77
	female	20-30	42,66
		30-40	36,50
		40-50	30,00
		50-60	25,80
pNN50 [%]	male	20-30	19,09
		30-40	13,23
		40-50	10,27
		50-60	4,86
	female	20-30	15,06
		30-40	11,43
		40-50	6,69
		50-60	4,19
LF/HF	male	20-30	2,13
		30-40	3,08
		40-50	3,36
		50-60	3,08
	female	20-30	1,60
		30-40	2,11
		40-50	2,60
		50-60	2,58

1.3.4 Einflussfaktoren auf die HRV

Es gibt verschiedenste Faktoren, die auf das ANS und damit auf die HRV wirken. Um messbedingte Störfaktoren zu minimieren, sollten die Messungen möglichst unter standardisierten Bedingungen (z.B. Körperposition, Raumtemperatur, Tageszeit) stattfinden. Patientenbedingte Faktoren sind Alter, Geschlecht, Trainingszustand, Körpergewicht, Herzinfarkt oder eine chronische Herzerkrankung in der Anamnese sowie Diabetes mellitus, Konsum von Alkohol, Koffein, Nikotin und Drogen, psychischer Stress und die Einnahme von Medikamenten. Besonders Medikamente, die zur Behandlung von arterieller Hypertonie und Herzinsuffizienz eingesetzt werden, waren Gegenstand verschiedener Studien im Zusammenhang mit der HRV. Zu erwähnen sind die Untersuchungen zur Auswirkung von Betablockern (Aubert et al. 2009), Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern (Okano et al. 2009), ACE-Hemmern und

Digoxin (Kaufman et al. 1993) und des Kalziumantagonisten Lercanidipin (Acanfora et al. 2002). Es gibt verschiedene Arbeiten, die versucht haben, Determinanten der HRV zu identifizieren (Tsuji et al. 1996), (Tamura et al. 1998). Erkrankungen, die zu Veränderungen der HRV führen sind Herzerkrankungen, insbesondere Zustand nach Herzinfarkt und diabetische Neuropathie. Sie bilden die Hauptpathologien (Task Force of The European Society of Cardiology 1996). Die Rhythmusstörung Vorhofflimmern (VHF) führte zum Ausschluss aus der Studie (Kapitel 3.1.2).

1.3.5 Klinische Anwendungsbereiche

Obwohl in zahlreichen Studien die vielen Anwendungsmöglichkeiten der HRV gezeigt wurden, besteht ein allgemeiner Konsens über die praktische Anwendung der HRV bis jetzt nur für zwei klinische Szenarien: Die verminderte HRV nach einem Myokardinfarkt als Risikofaktor einer erhöhten Mortalität und als Frühwarnzeichen für eine beginnende diabetische Neuropathie (Task Force of The European Society of Cardiology 1996). Verschiedene Autoren beschäftigen sich mit dem plötzlichen Herztod, der ein großes Problem bei Patienten mit terminalen Nierenerkrankungen (ESRD, engl. End-stage renal disease) darstellt. Dabei wurde die prognostische Bedeutung einer abnormalen HRV geprüft, da eine Beeinträchtigung der autonomen Funktion mit Herz-Kreislauf- und terminalen Nierenerkrankungen assoziiert ist. Die HRV stellt hier eine nichtinvasive Methode dar, um Patienten mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre und renale Ereignisse zu identifizieren (Chandra et al. 2012), (Christensen 2012), (Zhang und Wang 2014). In der Arbeit von Mohebbi und Ghassemian wurde sogar ein Algorithmus zur Vorhersage von Vorhofflimmern vorgeschlagen, der auf der Analyse des HRV-Signals basiert (Mohebbi und Ghassemian 2012). In einer prospektiven Studie mit 383 dialysepflichtigen Patienten wurde in der Nachbeobachtung bei verstorbenen Patienten festgestellt, dass niedrige HRV-Werte (hier SDNN) stark mit Gesamtmortalität sowie kardiovaskulärer Mortalität assoziiert sind. In der Schlussfolgerung wurde die HRV als unabhängiger Prädiktor der Mortalität bei chronischen Dialysepatienten bezeichnet (Oikawa et al. 2009). Suzuki et al. stellen bezüglich des Mortalitätsrisikos bei HD-Patienten in ihrer Arbeit die Frage, ob die HRV zur Verbesserung der Risikoeinschätzung beitragen kann (Suzuki et al. 2012). In einer Arbeit von Fukuta et al. wurden die bisher wenig verwendeten HRV-Parameter Triangular index und die ULF herangezogen. Nach Langzeitmessungen bei 120 Dialysepatienten sowie mehrjähriger Nachbeobachtung wurden diese beiden Parameter als unabhängige Prädiktoren für den Herztod von chronischen HD-Patienten genannt (Fukuta et al. 2003). Eine andere Studie

untersucht den Zusammenhang zwischen Imbalance des ANS und plötzlichem Herztod bei Dialysepatienten mit LVH. Hier wurden im Unterschied zu dieser Arbeit 24-stündige EKG-Aufzeichnungen zwischen den Dialysesessions vorgenommen (Nishimura et al. 2010). Die Untersuchung von Longenecker et al. prüft die Verbindung von niedrigen HRV-Werten mit KHK, LVH und EF bei Dialysepatienten und verwendet dazu 48-stündige EKG-Messungen (Longenecker et al. 2009).

Im Bereich der Nephrologie und Dialysetherapie gibt weitere zahlreiche Untersuchungen mit unterschiedlichsten Fragestellungen und Studiendesigns. Einige Arbeiten beschäftigen sich mit den Auswirkungen verschiedener Dialyseverfahren auf die HRV. Bezüglich der Häufigkeit der Dialysesitzungen wurde die tägliche HD mit der herkömmliche HD verglichen (Chan et al. 2014). Beim Vergleich von Hämofiltration und HD konnte bei der Hämofiltration eine größere hämodynamische Stabilität gezeigt werden (Genovesi et al. 2007). Die Studie von Galetta et al. ließ bei einer einstündigen hochgradigen UF eine deutliche Abnahme der HRV-Indices erkennen, die anschließende HD führte zu deren Erhöhung. In der Schlussfolgerung wurden niedrige UF-Raten und eine niedrige IDWG empfohlen (Galetta et al. 2001). Die Arbeit von Ferrario et al. untersucht die Effekte der Glucosekonzentration im Dialysat (100 mg/dl vs. 200 mg/dl) bei HD-Patienten mit Diabetes. Durch die höhere Konzentration kommt es zu einer Hyperglykämie, die im weiteren Verlauf zu einem erhöhten Vagotonus führt. Angesichts der Bedeutung der sympathischen Aktivierung zur Verhinderung einer IDH werden niedrige Glucosekonzentrationen empfohlen (Ferrario et al. 2011).

Ob ein Patient besonders anfällig für eine IDH während der aktuellen Dialysesession ist, wurde in der Arbeit von Hernando et al. untersucht. Dazu wurden die HRV sowie weitere Merkmale während der ersten 30 Minuten der Behandlung gemessen, um den Zustand des ANS zu beurteilen. Unter Verwendung der sequentiellen Floating-Forward-Selektionsmethode konnte eine Vorhersagegenauigkeit von über 90 % erreicht werden (Hernando et al. 2015). Auch die Studie von Yamamoto et al. versucht die Mechanismen des übermäßigen Blutdruckabfalls während der HD zu klären. Hier wurden 24-stündige EKG-Aufzeichnungen, beginnend 8 Uhr am Dialysetag, durchgeführt. Bei den häufig von Hypotonie betroffenen Patienten konnten signifikant niedrigere HRV-Werte gemessen werden (Yamamoto et al. 2012). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Cavalcanti et al. in ihrer Untersuchung. Hier wurde das LF/HF-Verhältnis während der Dialysesession betrachtet. Hämodynamisch stabile Patienten wiesen LF/HF-Werte >1 mit großen Schwankungen auf, während die

instabilen Patienten LF/HF-Werte <1 mit reduzierter Variabilität zeigten. Dieses Ergebnis wurde dahingehend interpretiert, dass hämodynamische Instabilität auf einen Mangel an kompensatorischer Reaktion auf die HD-induzierte Hypovolämie zurückzuführen ist (Cavalcanti et al. 1996). Die Studie von Severi et al. betont ebenfalls den diagnostischen Wert der spektralen HRV-Indices zur Unterscheidung von hypotonieanfälligen und hypotonieresistenten Patienten. Hier wurde während einer Dialysesitzung das LF/HF-Verhältnis alle 20 Minuten bestimmt und unter Verwendung der Pisarenko-harmonic-decomposition-Methode ausgewertet (Severi et al. 1997).

Andere Arbeiten untersuchen die Auswirkungen eines körperlichen Trainings auf die HRV von HD-Patienten. Dabei führte ein 6-monatiges Trainingsprogramm, das an den dialysefreien Tagen durchgeführt wurde, zu einer Steigerung der Herzvagusaktivität und damit zu verringerter Anfälligkeit gegenüber Arrhythmien (Deligiannis et al. 1999), während ein 12-wöchiges Trainingsprogramm, das während der ersten zwei Stunden der Dialysesession durchgeführt wurde, weder eine Verbesserung der HRV noch der linksventrikulären Funktion ergab (Reboredo et al. 2010).

Weitere Untersuchungen beschäftigen sich mit den Auswirkungen einer Nierentransplantation auf die HRV. Die verbesserten HRV-Werte nach Transplantation deuten darauf hin, dass die autonome Dysfunktion bei Patienten mit schwerer terminaler Nierenerkrankung nicht irreversibel ist, sondern durch humorale Faktoren verursacht wird und bei Normalisierung der Nierenfunktion umgekehrt werden kann (Yildiz et al. 1998), (Rubinger et al. 1999), (Yang et al. 2010), (Kurata et al. 2004), (Tory et al. 2003). Auch die Einleitung einer Dialysetherapie bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz führt zu einer verbesserten Überlebensrate: drei Monate nach Beginn der Dialysebehandlung konnte eine Verbesserung der HRV-Werte beobachtet werden (Mylonopoulou et al. 2010). In der Arbeit von Giordano et al. werden die HRV-Veränderungen bei dialysepflichtigen Nicht-Diabetespatienten ähnlich der Veränderungen beschrieben, wie sie bei Urämie zu finden sind: reduziert aber reversibel, während bei Typ 2-Diabetes-Patienten schwere Beeinträchtigungen der HRV zu beobachten waren, verursacht durch autonome Neuropathie (Giordano et al. 2001).

Das Problem des Flüssigkeitsmanagements wurde bereits im Kapitel 1.1.6 angesprochen. Hier sind ein paar Arbeiten zu nennen, die die Beziehung zwischen Hydratationsstatus und HRV untersucht haben. Bei Reduktion der

Flüssigkeitsüberladung konnten verbesserte HRV-Werte beobachtet werden (Ferrario et al. 2010), (Ferrario et al. 2014), (Ferrario et al. 2015). Ein Versuch der Klassifizierung in verschiedene Hydratationsgrade mit dem Ziel einer individuelleren Dialysebehandlung wurde mit der Studie von Nalesso et al. unternommen (Nalesso et al. 2011). Weiterhin gibt es einzelne Untersuchungen über den Zusammenhang von subjektiver Schlafqualität und HRV bei HD-Patienten (Wei et al. 2011) sowie über die Effekte eines Schlaganfalls auf das autonome Reaktionsvermögen und die HRV bei HD-Patienten (Huang et al. 2017). Die Auswirkungen einer Abnahme der GFR auf die HRV wurden von Clyne et al. überprüft. Das Untersuchungskollektiv bestand aus CKD-Patienten, die bisher noch nicht mit Dialyse behandelt wurden (Clyne et al. 2016). In Ergänzung zu den bisher beschriebenen HRV-Parametern wurde in der Studie von Yamanaka et al. untersucht, ob die HRV-Entropie als nichtlinearer Parameter geeignet ist, eine mögliche Hypotonie während der Dialyse vorherzusagen (Yamanaka et al. 2005).

Darüber hinaus gibt es Untersuchungen im Bereich der Arbeitsmedizin, Sportmedizin und des Leistungssports, der Pädiatrie, Psychologie und des Stressmanagements. Diese vielen Beispiele zeigen die umfangreiche Anzahl der Einsatzmöglichkeiten und das große wissenschaftliche Interesse, das an der HRV besteht.

2 ZIELSTELLUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, anhand mehrstündiger, kontinuierlicher EKG-Aufzeichnungen während der Dialyse und unmittelbar nach Ende der Dialyse, festzustellen, wie sich die HRV, die den Zustand des ANS charakterisiert, unter der Belastung des Dialysevorganges sowie unmittelbar danach verhält und ihre Mess-Stabilität zu untersuchen. Mögliche Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, Zeit an der Dialyse sowie das Vorliegen eines Diabetes mellitus und/oder einer KHK wurden in die Untersuchung einbezogen. Diese methodischen Untersuchungen sollen die Grundlage bilden für weitere klinische Studien zum Zusammenhang zwischen HRV und IDH. Wenn die HRV eine geeignete Variable ist, den Dialysevorgang genauer zu beschreiben, könnte sie zukünftig zur Steuerung von Dialyseparametern, z.B. der UF-Rate genutzt werden, um dadurch HD-Behandlungen in einer ausgewogenen sympatho-vagale Balance zu ermöglichen und IDH zu verhindern.

3 PATIENTEN UND METHODEN

3.1 Patienten

Die vorliegende Untersuchung im Design einer Beobachtungsstudie wurde in der Zeit von Juni bis Oktober 2015 an 34 Patienten im Alter von 29 bis 77 Jahren durchgeführt. 23 Teilnehmer waren männlich, 11 weiblich. Von den 34 Patienten waren 6 Diabetiker, bei 8 Patienten lag gemäß NYHA-Klassifikation (Tabelle 7) eine schwere Herzerkrankung mit erheblichen Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit vor. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte aus dem KfH-Nierenzentrum am Klinikum St. Georg in Leipzig, wo sie sich im chronischen HD-Programm befinden. Da die Gruppe der teilnehmenden Patienten eine repräsentative Stichprobe an der Grundgesamtheit der Dialysepatienten darstellen soll, wurden die Patienten unabhängig ihres Alters und ihrer renalen Grunderkrankung angesprochen.

3.1.1 Patienten und Ethik

Gemäß der ethischen Grundsätze der Deklaration von Helsinki war die Teilnahme an der Studie freiwillig (World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects 2013). Die Patienten wurden vor Beginn einer Messung über das Ziel der Studie aufgeklärt und bestätigten ihre Teilnahme sowie ihr Einverständnis zu den Datenschutzbestimmungen durch Unterschrift. Die Patienten wurden ebenfalls darüber informiert, dass auch ein Widerruf der Teilnahme an der Studie ohne Angabe von Gründen möglich ist. Ein positives Votum der Ethikkommission (EK-BR-42/11-1) wurde vor Beginn der Studie eingeholt.

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Es konnten zunächst 48 HD-Patienten für die Teilnahme an der Studie gewonnen werden. Bei den Patienten lagen unterschiedliche Erkrankungen vor, die zur Dialysepflicht führten:

- Diabetische Nephropathie
- Zystische Nierenerkrankungen
- Hypertensive Nephropathie
- Schrumpfnieren
- IgA-Nephropathie

- Alportsyndrom
- Glomerulosklerose
- Membranöse GN
- Mesangioproliferative GN
- RPGN (Rapid-progressive Glomerulonephritis)
- Glomerulopathie bei Amyloidose
- pANCA-Vaskulitis mit Nierenbeteiligung
- Sklerodermie mit Nierenbeteiligung
- Interstitielle Nephropathie
- Myelomniere

Folgende Umstände führten dazu, dass die Patienten nachträglich ausgeschlossen werden mussten bzw. die gewonnenen Daten nicht in die Untersuchung einbezogen werden konnten:

- Versorgung mit einem Herzschrittmacher: Ein Herzschrittmacher führt zu einer regelmäßigen Herzaktion, der Einfluss des ANS auf die Variabilität des Herzschlages ist ausgehebelt. Das Tachogramm einer 74-jährigen Patientin mit Herzschrittmacher (Abb. 3), das hier beispielhaft gezeigt werden soll, stellt weitgehend eine gerade Linie dar.

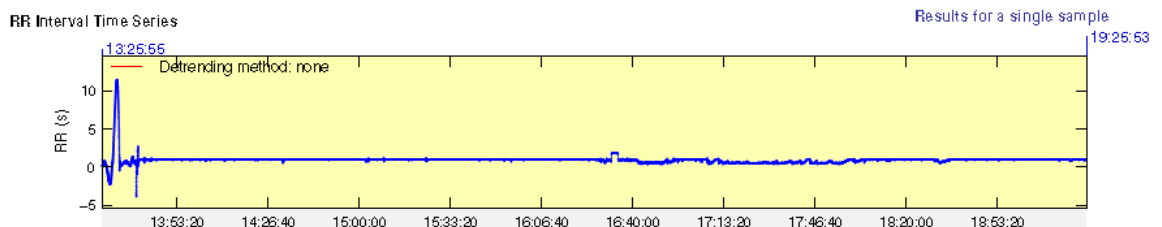


Abb. 3: Tachogramm einer Patientin mit Herzschrittmacher

- Patient hat permanentes VHF: Für die Beurteilung der HRV ist das Vorliegen eines Sinusrhythmus nötig. Beim Sinusrhythmus werden ausgehend vom Sinusknoten die Vorhöfe und Kammern kurz nacheinander stimuliert, so dass es zu Muskelkontraktionen mit einer Frequenz von ca. 70 pro Minute kommt. Der Einfluss des ANS auf den Sinusknoten führt zu einer Variabilität der Abstände zwischen den Herzaktionen. Beim VHF geht die Erregung nicht mehr vom Sinusknoten aus. Vielmehr handelt es sich um ungerichtete elektrische Erregungen der Vorhöfe, die zu ungeordneten und schnellen Flimmerbewegungen der Wände führen und das mit

einer Frequenz von 350-600 pro Minute. Es gibt auch Studien, die sich mit einer Variabilität des Herzschlages bei Patienten mit VHF befassen, jedoch können die Werte nicht mit denen von Patienten ohne VHF verglichen werden.

- Herztransplantation: Im Anschluss an eine Herztransplantation ist eine reduzierte HRV zu erwarten (Task Force of The European Society of Cardiology 1996). Die Reinnervation, die i.d.R. sympathischen Ursprungs ist, kann 1-2 Jahre nach der Transplantation einsetzen. In einer über 10 Jahre andauernden Studie haben Cornelissen et al. gezeigt, dass mit fortschreitender Zeit nach der Herztransplantation die HRV durch teilweise Reinnervation des Sinusknotens wieder zunimmt (Cornelissen et al. 2012). Die Messungen bei einem Patienten, der 2012 eine Herztransplantation hatte, wurden vorsichtshalber nicht in die Auswertung einbezogen, da nicht genau gesagt werden kann, ob die HRV mit der eines Teilnehmers ohne Herztransplantation verglichen werden kann.

- Nachtdialyse: Bei der überwiegenden Zahl der Patienten wurden zwei Messungen durchgeführt. Wenn ein Patient aus seiner bisherigen Schicht in die Nachtdialyse wechselte, kam er für die Studie nicht mehr in Frage. Die Nachtdialyse dauert im Gegensatz zur Tagdialyse mit 4-5 Stunden ca. 7 oder mehr Stunden. Diese Form der Dialyse ist schonender, die Wasseransammlungen werden dem Körper langsamer entzogen. Sie ist daher nicht mit der Tagdialyse vergleichbar, es besteht kaum die Gefahr des Blutdruckabfalles.

Ein weiteres Ausschlusskriterium waren mehr als 5 % Artefakte in der Messreihe, worauf im Kapitel 3.3.1 zur Datenaufbereitung noch näher eingegangen wird.

Letztendlich konnten 65 Messungen von 34 Patienten (von 31 Patienten existiert eine zweite Messung) in die Auswertung einbezogen werden.

3.1.3 Einteilung der Beobachtungsgruppen

Da die HRV durch Faktoren wie Alter, Geschlecht, Jahre an der Dialyse, das Vorliegen eines Diabetes mellitus und/oder einer Herzerkrankung beeinflusst wird, wurden entsprechende Patientengruppen (Tabelle 6) gebildet, deren HRV-Werte

Tabelle 6: Beobachtungsgruppen

Alter bis einschließlich 57 Jahre n=17	Alter >57 Jahre n=17
Männer n=23	Frauen n=11
Jahre an der Dialyse (Vintage) <5 Jahre n=20	Jahre an der Dialyse (Vintage) >5 Jahre n=14
Nicht-Diabetiker n=28	Diabetiker n=6
KHK nein n=29	KHK ja n=5
Patienten NYHA 0-II n=26	Patienten NYHA III-IV n=8
Patienten mit einer Messungen n=3	Patienten mit zwei Messungen n=31

Tabelle 7: NYHA-Klassifikation (Hoppe et al. 2005)

Stadium	Definition
NYHA I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.

NYHA- New York Heart Association

verglichen wurden. Bezüglich des Vorliegens einer Herzerkrankung wurden die dokumentierten Diagnosen herangezogen bzw. die Patienten über den Grad ihrer Belastungsfähigkeit befragt, so dass eine Einteilung gemäß der NYHA-Klassifikation (Tabelle 7) vorgenommen werden konnte. 31 Patienten konnten für eine zweite

Messung gewonnen werden. Durch Vergleich der beiden Messungen sollen Rückschlüsse auf die Zuverlässigkeit der Messmethode gezogen werden.

3.2 Untersuchungsablauf und Untersuchungsbedingungen

Da es nicht möglich war, genügend Patienten aus nur einer Dialyseschicht zu gewinnen, wurden die Patienten aus den Dialysebehandlungen unterschiedlicher Tageszeiten herangezogen. Sowohl Patienten aus der Frühschicht (ab 06:30 Uhr), aus der Mittelschicht (ab 12:00 Uhr) als auch aus der Spätschicht (ab 17:30 Uhr) wurden in die Studie einbezogen. Nach Vorliegen der schriftlichen Zustimmung wurden die Patienten zu ihrem Dialysetermin aufgesucht. Das Langzeit-EKG wurde angebracht, nachdem der Patient an die Dialyse angeschlossen war. Die Patienten wurden angewiesen, das Langzeit-EKG bis zur nächsten Dialyse am Körper zu belassen bzw. die Elektroden selbständig nach frühestens 24 Stunden zu entfernen. In der darauffolgenden Dialyse wurden die Messgeräte eingesammelt und die Patienten nach Auffälligkeiten wie Unwohlsein oder Blutdruckabfällen während des Messzeitraumes befragt.

Parallel dazu wurden aus den physischen und elektronischen Patientenakten Daten der Patienten erhoben wie Alter, SG, Zeit an der Dialyse, Medikamente und Begleiterkrankungen. Weiterhin wurden Werte wie Herzfrequenz, BP, Puls, IDWG und UF dokumentiert, die im Rahmen des Dialysemonitorings erfasst und den Dialysebehandlungen zugeordnet wurden, an denen auch die Langzeit-EKG-Messung stattfand.

3.3 Gewinnung der Daten

Für die Messung der Langzeit-EKGs wurden einige eMotions Faros180°-Geräte (Abb. 4) der Firma Mega Electronics Ltd Kuopio Finnland (inzwischen Bittium Corporation Finnland) verwendet. Vom Hersteller werden Arbeitsmedizin, Kardiologie, Forschung, Physiotherapie, Lifestyle-Coaching, Profisport, Psychotherapie und Stressmanagement als Hauptanwendungsgebiete beschrieben. Zwei Elektroden sind mit einem speziellen Kabel verbunden, an dem das Faros-Gerät angeschlossen werden kann. Die Elektroden wurden beim Patienten, wie auf der Abbildung gezeigt, angebracht. Das eMotions Faros180° ist sehr klein und leicht und wurde vom Patienten kaum als störend empfunden, was sich positiv auf die Compliance auswirkte.

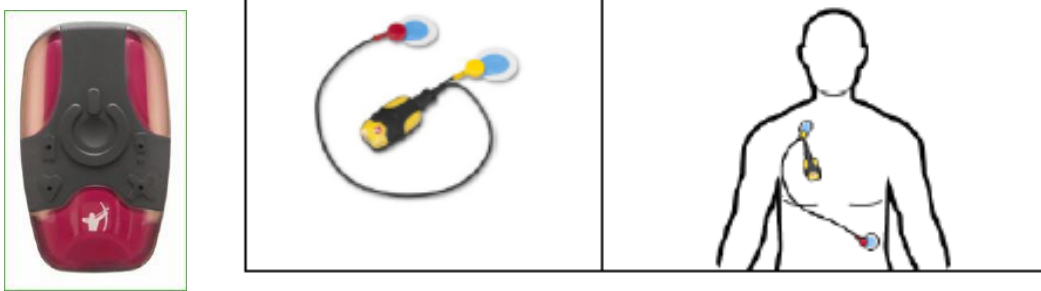


Abb. 4: Das eMotions Faros180°-Gerät der Firma Mega Electronics Ltd Kuopio Finnland mit Darstellung der Anbringung am Körper, Quelle (BioSign GmbH 2017)

Jedes Messgerät hat eine Nummer, die zusammen mit den Patientendaten dokumentiert wurde, um Verwechslungen zu vermeiden. Nach abgeschlossener Messung wurden die Daten gesichert und der Akku geladen, ehe eine erneute Messung erfolgen konnte. Das eMotions Faros180° erlaubt eine Einstellung der Abtastrate von 500 Hz und höher, so wie es von der Task Force vorgeschrieben ist (Task Force of The European Society of Cardiology 1996).

3.3.1 Datenaufbereitung

Für die Aufbereitung sowie weitere Analyse der Daten wurde die Software Kubios HRV der Biosignal Analysis and Medical Imaging Group (BSAMIG) der Universität Kuopio, Finnland, verwendet. Kubios HRV ist eine kostenfreie Software, die für Wissenschaft und klinische Forschung unterschiedlichster Fachgebiete im Bereich der HRV geeignet ist. Die Software ist in der Lage, die Rohdaten aufzubereiten und alle gebräuchlichen Zeit- und Frequenzvariablen der HRV auszugeben, so dass sie den Ansprüchen der Task Force (Task Force of The European Society of Cardiology 1996) genügt.

Bevor die Daten einer weiteren Analyse zugeführt werden konnten, musste zunächst eine Artefaktbereinigung stattfinden. Die HRV ist sehr anfällig für technische und physiologische Artefakte. Vermindertes Haften der Elektroden auf der Haut sowie Artefakte durch Muskelbewegungen, Extrasystolen und arrhythmische Ereignisse sind zu nennen. Zur Reduzierung der Artefakte hält Kubios die *cubic spline interpolation* bereit. Dadurch wird die Darstellung der Zeitreihe als stetige Funktion erreicht. Durch die hohe Abtastrate wird eine Schätzung unbekannter Punkte ermöglicht. Fehlende Beats können interpoliert werden. Einer Extrasystole folgt ein

überdurchschnittlich langes, dann ein überdurchschnittlich kurzes RR-Intervall. Hier erfolgt die Korrektur, indem die beiden benachbarten „unnormalen“ RR-Abstände zusammengenommen werden und davon der Durchschnitt gebildet wird.

Weiterhin sind, besonders bei langen Messungen, die Zeitreihen einer allmählichen Veränderung, einem Trend unterworfen. Die Stationarität des Signals - ein Begriff aus der Statistik - drückt die Annahme aus, dass sich die stochastischen Eigenschaften eines Prozesses nicht ändern. Um dies zu gewährleisten, wurde die Trendbereinigung *smoothness priors* mit einer Frequenz von 0,035 Hz (Lambda = 500) angewandt.

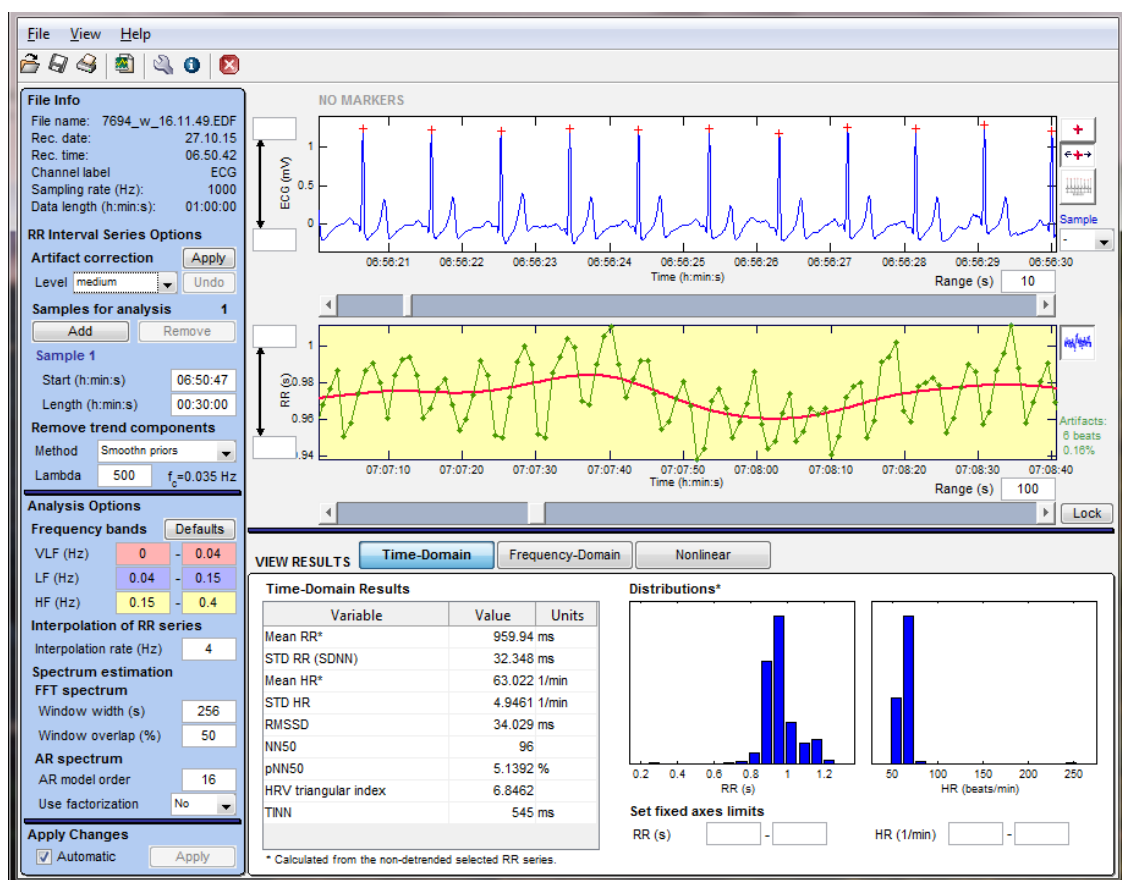


Abb. 5: Kubios-Ausgabefenster mit Angabe des Anteils an Artefakten (Patientenbeispiel)

Zuletzt wurde eine *Artefaktkorrektur* vorgenommen, mittels derer die RR-Intervalle, die sich, z.B. verursacht durch starke Muskelbewegungen, sehr weit vom Durchschnitt bewegen, entfernt werden können. Kubios bietet hier verschiedene Schwellenwerte an, die eingestellt werden können. Bei einer durchschnittlichen Herzfrequenz von 60 pro Minute wird der Artefaktlevel *medium* (0,25 s) empfohlen

(Tarvainen et al. 2014). Damit werden alle RR-Intervalle entfernt, die mehr als 250 ms vom Durchschnitt abweichen. Die Software zeigt an, wie hoch der Anteil der entfernten RR-Intervalle ist. Wenn der Anteil der korrigierten Herzschläge an der Gesamtmessung mehr als 5 % betrug, konnte die Messung nicht verwendet werden, da zu viele Artefakte eine Verzerrung der Daten zur Folge haben. Abb. 5 zeigt beispielhaft die Programmansicht während der Datenvorverarbeitung.

3.3.2 Angewandte Parameter und Interpretation

Im Laufe der zunehmenden Beschäftigung mit der HRV und mit steigendem Interesse an deren vielfältigen Einsatzmöglichkeiten, wurde ein Vielzahl von Variablen entwickelt mit dem Bestreben, die HRV von allen Seiten zu beleuchten und immer differenzierter beschreiben zu können. Es hat sich jedoch gezeigt, dass einige Variablen deckungsgleiche Aussagen abbilden und nicht zu neuen Erkenntnissen führen. Einige Variablen haben sich bewährt, werden häufig angewendet und wurden daher auch für diese Studie herangezogen (Tabelle 8).

Tabelle 8: Die Parameter der Herzratenvariabilität, die für diese Studie verwendet wurden, mit Interpretation

Parameter	Einheit	Beschreibung
Mean RR	[ms]	Mittelwert aller RR-Intervalle im gewählten Zeitbereich, für deskriptive Zwecke interessant, maßgeblich von Herzfrequenz abhängig, reflektiert die Summe aller Einflüsse auf die Sinusknotenaktivität, Allgemeinwert für die vegetative Balance, kann durch organische Kardiopathien massiv verändert sein; hohe HF → niedriger Mean RR, niedrige HF → hoher Mean RR
SDNN	[ms]	Standardabweichung aller RR-Intervalle im Messzeitbereich, frequenzunabhängiger Indikator für die Höhe der Gesamtvariabilität, spiegelt autonomen Tonus insgesamt wider, 24 h-Messdauer!, aktivitätsabhängig, altersabhängig; je höher der Aktivitätslevel, umso höher die SDNN; abweichende Werte deuten auf gestörte vegetative Balance hin; SDNN < 100 ms → mittelgradige Einschränkung der HRV, SDNN < 50 ms → Ausdruck einer hochgradigen Minderung der HRV
RMSSD	[ms]	Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten RR-Intervallen, stabiler Parasympathikusmarker, höhere Werte weisen auf vermehrte parasympathische Aktivität hin; RMSSD, pNN50 und HF zeigen untereinander eine gute Korrelation
pNN50	[%]	Prozentsatz aufeinanderfolgender RR-Intervalle, die mehr als 50 ms voneinander abweichen, höhere Intervalle weisen auf vermehrte parasympathische Aktivität hin, gutes Maß für Vagusaktivität, unempfindliche gegen Artefakte, hoher pNN50-Wert bedeutet hohe Änderung der Herzrate
LF/HF		drückt sympho-vagale Balance aus; da das HF-Band parasympathisch dominiert ist und das LF-Band eine Mischung aus beiden vegetativen Komponenten darstellt, deutet eine Erhöhung des Koeffizienten auf einen zunehmenden Sympathikuseinfluss hin (bei Vagotonie würden sowohl Zähler als auch Nenner wachsen, der Quotient also gleich bleiben); LH/HF↑=Sympathikus↑, LF/HF↓=Parasympathikus↑

3.4 Statistik

Die Patientendaten wurden zunächst in einer EXCEL-Tabelle gesammelt. Parallel wurden die aus den Rohdaten errechneten HRV-Parameter ergänzt. Anschließend wurden die Daten nach SPSS transferiert, um mit dieser Software die statistische Auswertung vornehmen zu können. Für die Auswertung kamen die Methoden der deskriptiven Statistik zum Einsatz, weiterhin die Varianz- und Regressionsanalyse.

4 ERGEBNISSE

4.1 Beschreibung der Stichprobe

Innerhalb des Untersuchungszeitraumes gab es bei den teilnehmenden Patienten keine hypotensiven Ereignisse. Tabelle 9: Stichprobe Zusammenfassung zeigt eine Zusammenfassung der Stichprobe, Tabelle 10 gibt einen detaillierten Überblick über die Zusammensetzung der Stichprobe dieser Studie.

Tabelle 9: Stichprobe Zusammenfassung

Zusammenfassung	Anzahl
Personen insgesamt	n=34
männlich	n=23
weiblich	n=11
Diabetes vorliegend	n=6
kein Diabetes	n=28
KHK vorliegend	n=5
keine KHK	n=29
NYHA 0-II	n=26
NYHA II-IV	n=8
Alter	29-77 Jahre
Median Alter	57 Jahre
Personen mit nur einer Messung	n=3
Personen mit zwei Messungen	n=31

KHK-Koronare Herzkrankheit, NYHA-New York Heart Association

Tabelle 10: Detaillierte Aufschlüsselung der Gesamtstichprobe

laufende Nr. in der Dialyseeinrichtung	Alter	an der Dialyse seit	Geschlecht 0=männlich 1=weiblich	Diabetes 0=nein 1=ja	KHK 0=nein 1=ja	NYHA-Klassifikation I-IV
24	60	27.02.2010	0	0	0	0
2005	55	13.01.2003	0	0	0	3
2056	76	02.06.2008	0	0	1	3
2158	75	09.06.2010	0	0	1	1
2384	34	01.01.1990	1	0	0	0
2487	43	08.08.2005	1	0	0	0
2543	35	01.07.1990	0	0	0	0
2600	73	14.05.2013	1	1	0	2
2795	59	21.10.2006	0	0	0	0
2871	39	28.12.1999	0	0	0	0
3052	47	11.12.2007	0	1	0	2
3100	35	13.11.2008	1	0	0	1
3167	61	06.11.2007	0	0	0	0
3330	72	19.06.2009	0	0	0	3
3891	57	07.09.2009	0	0	0	0
4213	77	22.02.2010	0	0	0	2
4303	62	14.04.2010	0	0	0	4
4409	58	22.06.2010	1	0	0	0
5013	76	23.12.2011	1	1	0	3
5194	59	15.10.2013	0	0	0	2
5547	54	27.10.2011	0	0	1	1
5666	64	07.06.2011	0	0	0	1
6166	29	01.01.2008	0	0	0	1
6303	75	20.06.2013	0	1	1	4
6787	52	22.01.2013	1	1	1	1
7048	38	30.10.2013	0	0	0	1
7079	72	17.03.2015	1	1	0	1
7168	31	01.12.2005	1	0	0	2
7173	53	27.09.2013	0	0	0	2
7315	51	10.10.2013	0	0	0	0
7474	46	27.12.2013	1	0	0	2
7694	65	14.03.2014	1	0	0	1
8840	47	28.04.2015	0	0	0	4
8855	63	15.05.2015	0	0	0	3

KHK-Koronare Herzkrankheit, NYHA-New York Heart Association

4.2 Darstellung der HRV in Form von Tachogrammen

Wie bereits im Kapitel 1.3.2 angesprochen ist die qualitative Analyse der HRV nach Auswertung der EKG-Rohdaten durch eine zeitliche Darstellung möglich. Diese erfolgt in Form von Tachogrammen. Die Ordinate beinhaltet die zeitlichen Abstände zwischen den R-Zacken in Sekunden, die Abszisse zeigt deren Schwankungen im zeitlichen Verlauf. Da hauptsächlich kardiologische Erkrankungen sowie die diabetische Nephropathie zu einer Abnahme der HRV führen (Task Force of The European Society of Cardiology 1996), sollen im Folgenden die Tachogramme aufgeteilt und nach dem kardiovaskulären Risikoprofil der Patienten dargestellt

werden (Tabelle 11), um eventuelle Unterschiede rein optisch erkennen zu können. Die Tachogramme stammen jeweils aus der ersten Messreihe. Der gelbfarbige Abschnitt zeigt die letzten drei Stunden der Dialyse, der senkrechte Strich - etwa in der Mitte - stellt den Zeitpunkt des Dialyseendes dar.

Tabelle 11: Einteilung der Patienten nach kardiovaskulärem Risikoprofil

Patienten Gruppe A Abb. 6-15	Patienten Gruppe B Abb. 16-27	Patienten Gruppe C Abb. 28-39
weder Herzerkrankung noch Diabetes mellitus	Herzerkrankung NYHA I bis IV und evtl. zusätzlich Diabetes mellitus	Patienten können weder Gruppe A noch B zugeordnet werden

Die Tachogramme wurden per Screenshot den PDFs entnommen, die von der Kubiossoftware ausgegeben wurden. Die Qualität der Abbildungen ließ sich nicht beeinflussen. Jede Abbildung ist mit Patientenangaben versehen sowie Angaben zum Umfang vorhandener Artefakte (Kapitel 3.3.1).

GRUPPE A:

In Gruppe A werden die Patienten mit geringerem Risikoprofil betrachtet. Auf den ersten Blick zeigt sich bei fast allen Patienten ein unruhiges Bild, was für einen guten Zustand des ANS spricht. Nach Ende der Dialyse oder kurze Zeit danach zeigen sich in fast allen Beispielen deutlich sichtbare Schwankungen und ein Abfall im Kurvenverlauf. Bei dem Patienten in Abb. 12 ist der Kurvenverlauf recht gleichförmig, das Dialyseereignis scheint kaum einen Einfluss auf die Herzratenvariabilität gehabt zu haben.

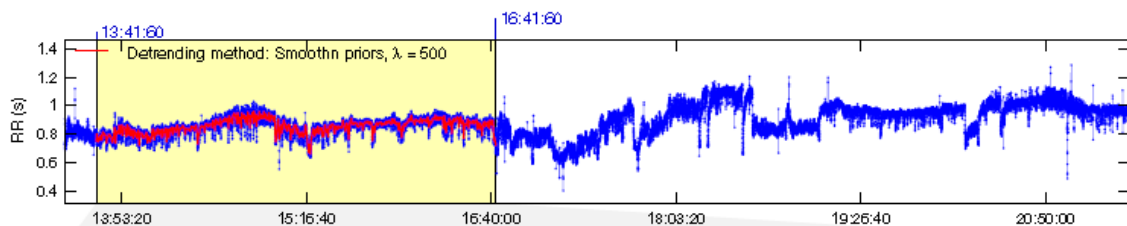


Abb. 6: m, 60 Jahre, NYHA: 0, Diabetes: nein, Jahre an der Dialyse: 5, Artefakte 0,13%

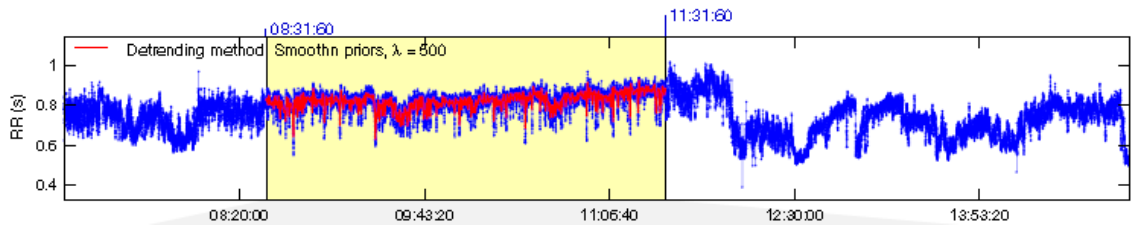


Abb. 7: w, 34 Jahre, NYHA: 0, Diabetes: nein, Jahre an der Dialyse: 25, Artefakte 0,02%

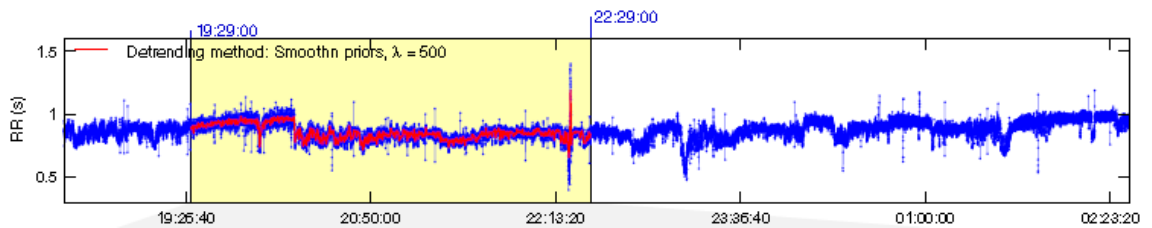


Abb. 8: w, 43 Jahre, NYHA: 0, Diabetes: nein, Jahre an der Dialyse: 10, Artefakte 0,45%

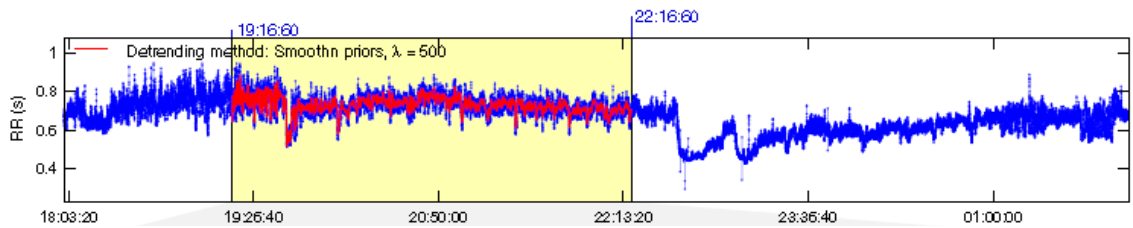


Abb. 9: m, 35 Jahre, NYHA: 0, Diabetes: nein, Jahre an der Dialyse: 25, Artefakte 0,04%

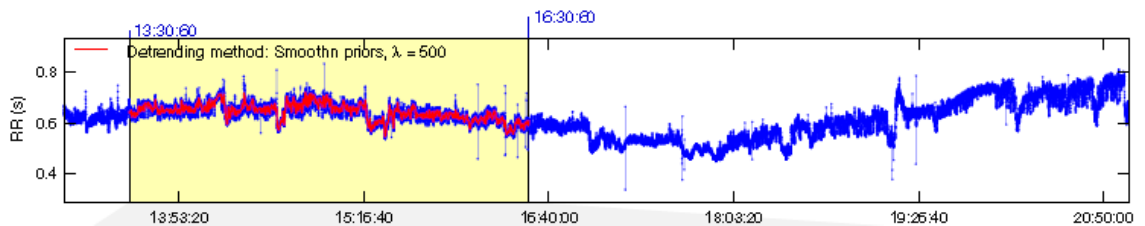


Abb. 10: m, 59 Jahre, NYHA: 0, Diabetes: nein, Jahre an der Dialyse: 9, Artefakte 0,04%

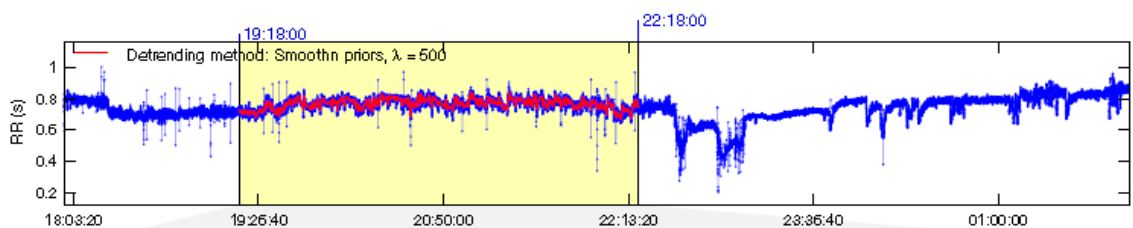


Abb. 11: m, 39 Jahre, NYHA: 0, Diabetes: nein, Jahre an der Dialyse: 16, Artefakte 0,05%

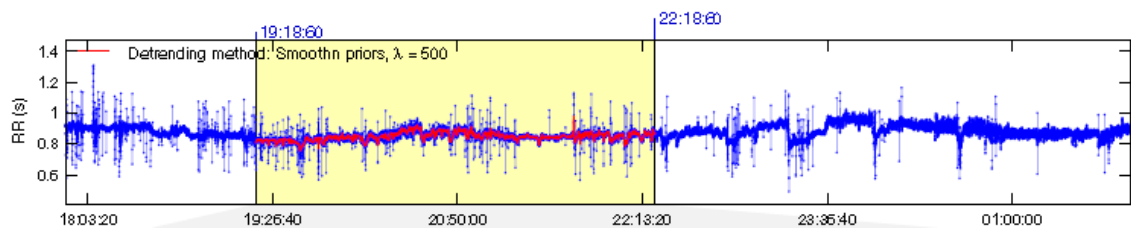


Abb. 12: m, 61 Jahre, NYHA: 0, Diabetes: nein, Jahre an der Dialyse: 8, Artefakte 1,53%

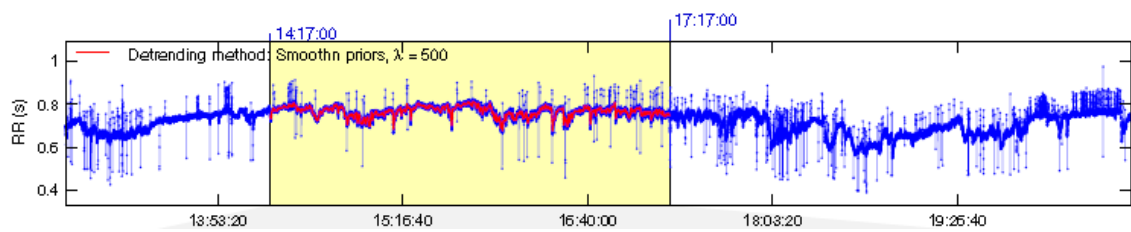


Abb. 13: m, 57 Jahre, NYHA: 0, Diabetes: nein, Jahre an der Dialyse: 6; Artefakte 0,87%

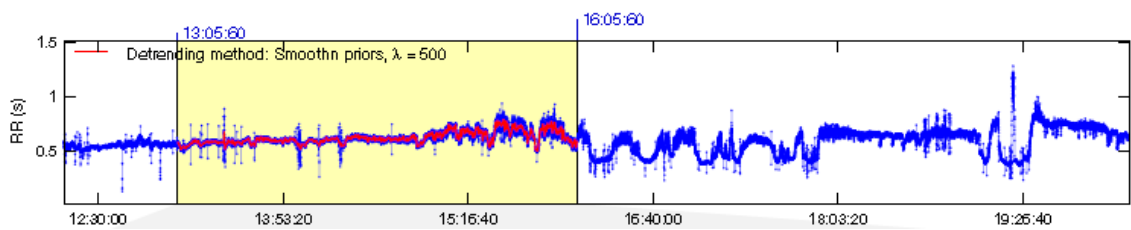


Abb. 14: w, 58 Jahre, NYHA: 0, Diabetes: nein, Jahre an der Dialyse: 5, Artefakte 0,83%

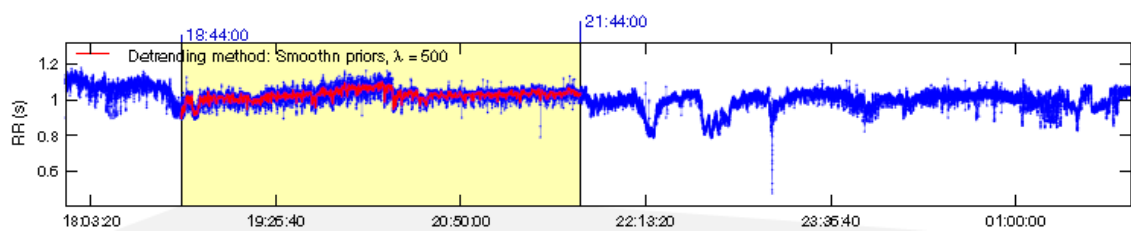


Abb. 15: m, 51 Jahre, NYHA: 0, Diabetes: nein, Jahre an der Dialyse: 2, Artefakte 0,11%

GRUPPE B:

In Gruppe B sind die Patienten mit höherem Risikoprofil zusammengefasst. Im Vergleich zu den Tachogrammen der Gruppe A sind hier die meisten auf den ersten Blick schmal und gleichförmig, was auf wenig Variabilität hindeutet. Bei den beiden Patienten in Abb. 23 und Abb. 25 stellt sich das Tachogramm als breites Band dar. Dies äußert sich in besonders hohen pNN50-Werten (Prozentsatz der RR-Intervalle, die mehr als 50 ms voneinander abweichen), das bedeutet ständige extreme Schwankungen zwischen hohen und niedrigen RR-Abständen. Auch in Gruppe B zeigt sich nach Ende der Dialyse eine Veränderung im Kurvenverlauf. Nur beim Patienten in Abb. 18 stellt sich der Kurvenverlauf fast unbeeinflusst von der Dialyse dar. Eher wird die Kurve nach Ende der Dialyse noch schmaler und weniger variabel.

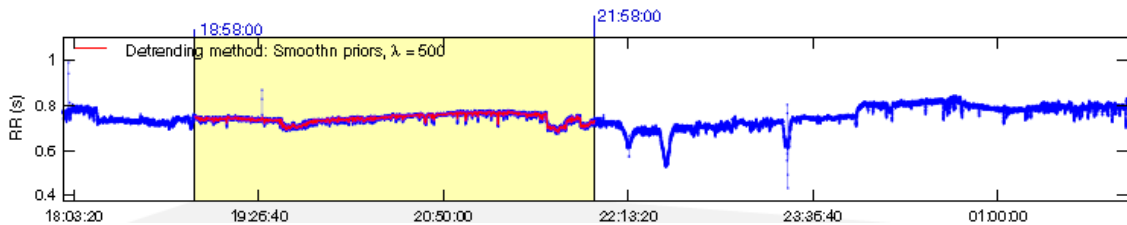


Abb. 16: m, 55 Jahre, NYHA: III, Diabetes: nein, Jahre an der Dialyse: 12, Artefakte 0,03%

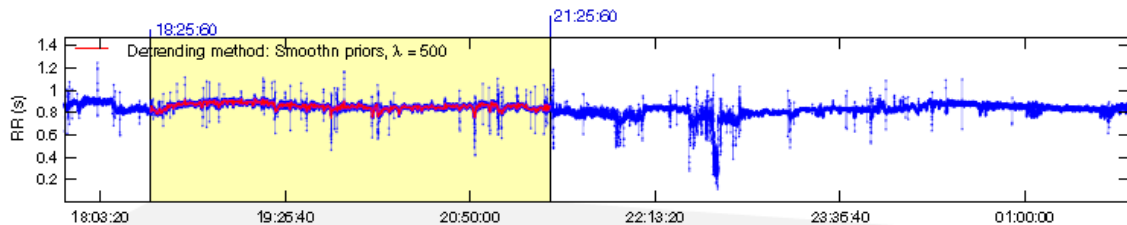


Abb. 17: m, 76 Jahre, NYHA: III, Diabetes: nein, Jahre an der Dialyse: 7, Artefakte 1,78%

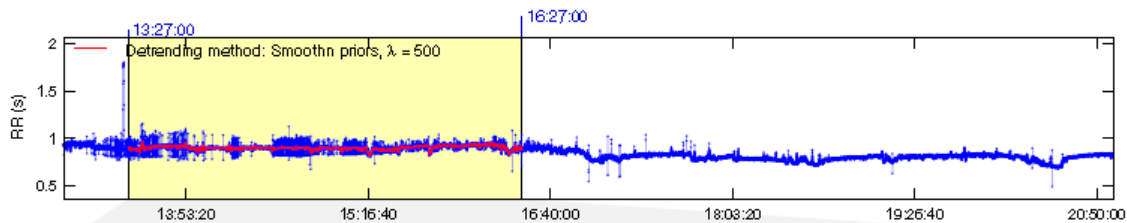


Abb. 18: m, 72 Jahre, NYHA: III, Diabetes: nein, Jahre an der Dialyse: 6, Artefakte 3,82%

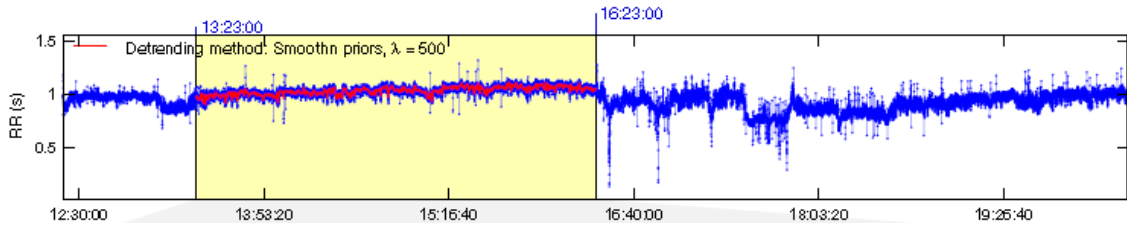


Abb. 19: w, 76 Jahre, NYHA: III, Diabetes: ja, Jahre an der Dialyse: 4, Artefakte 2,01%

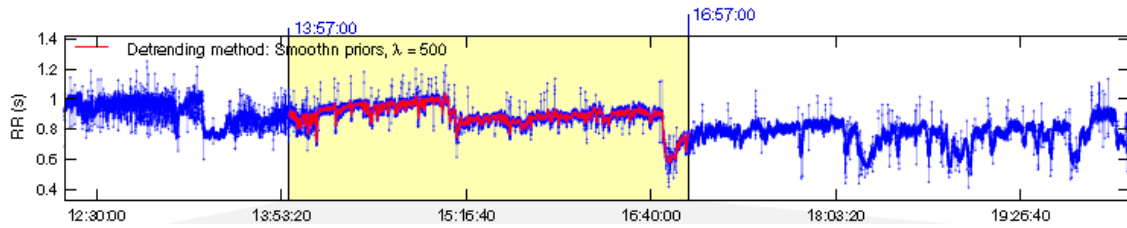


Abb. 20: m, 63 Jahre, NYHA: III, Diabetes: nein, Jahre an der Dialyse: < 1, Artefakte 0,44%

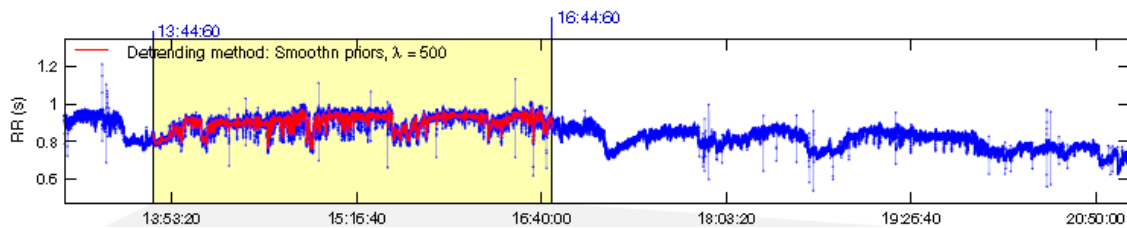


Abb. 21: m, 62 Jahre, NYHA: IV, Diabetes: nein, Jahre an der Dialyse: 5, Artefakte 0,30%

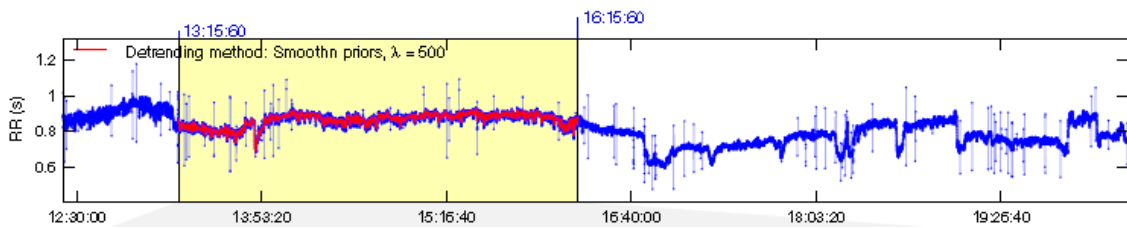


Abb. 22: m, 75 Jahre, NYHA: IV, Diabetes: ja, Jahre an der Dialyse: 2, Artefakte 0,13%

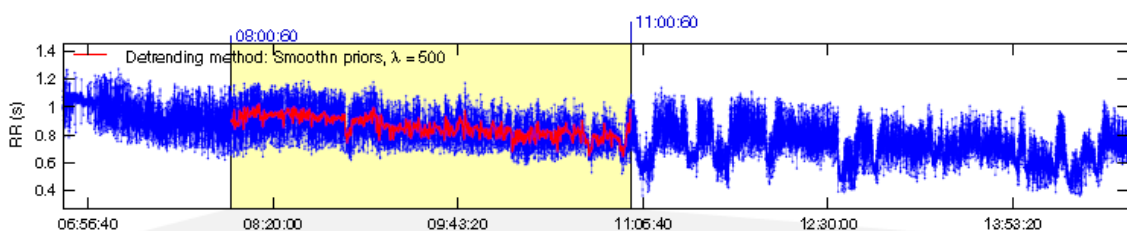


Abb. 23: m, 47 Jahre, NYHA: IV, Diabetes: nein, Jahre an der Dialyse: < 1, Artefakte 0,98%

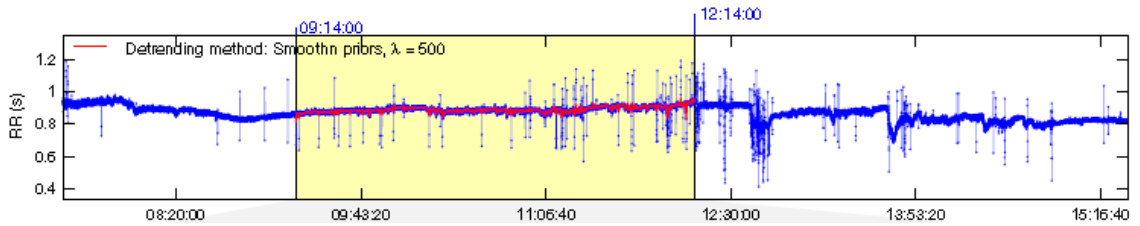


Abb. 24: w, 52 Jahre, NYHA: I, Diabetes: ja, Jahre an der Dialyse: 2, Artefakte 2,36%

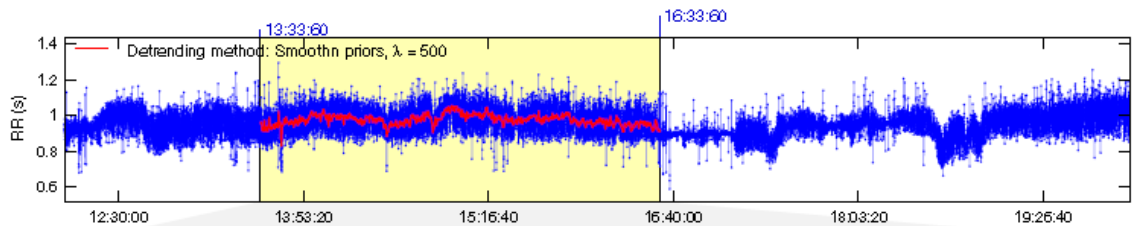


Abb. 25: w, 72 Jahre, NYHA: I, Diabetes: ja, Jahre an der Dialyse: < 1, Artefakte 0,90%

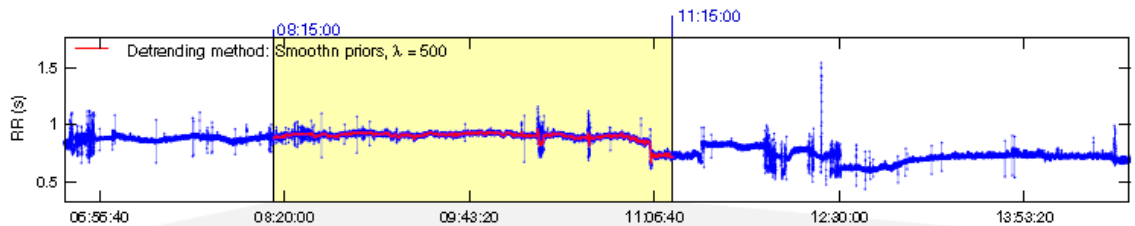


Abb. 26: w, 73 Jahre, NYHA: II, Diabetes: ja, Jahre an der Dialyse: 2, Artefakte 0,53%

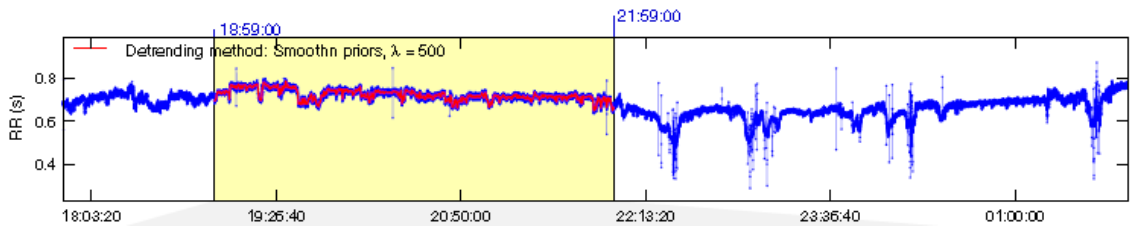


Abb. 27: m, 47 Jahre, NYHA: II, Diabetes: ja, Jahre an der Dialyse: 8, Artefakte 0,26%

GRUPPE C:

In Gruppe C finden sich alle Patienten wieder, die weder den Kriterien von Gruppe A noch von B zugeordnet werden konnten. Es zeigt sich ein gemischtes Bild. Die Tachogramme könnten optisch eher der Gruppe A mit dem niedrigeren Risikoprofil

zugeordnet werden. In allen Fällen zeigen sich nach Ende der Dialyse deutliche Veränderungen und Schwankungen im Kurvenverlauf.

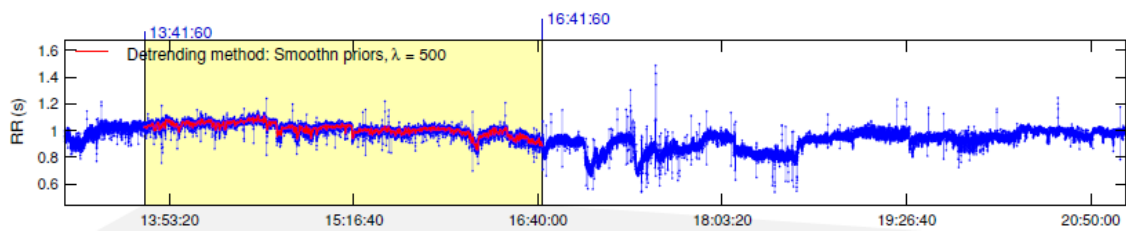


Abb. 28: m, 75 Jahre, NYHA: I, Diabetes: nein, Jahre an der Dialyse: 5, Artefakte 2,46%

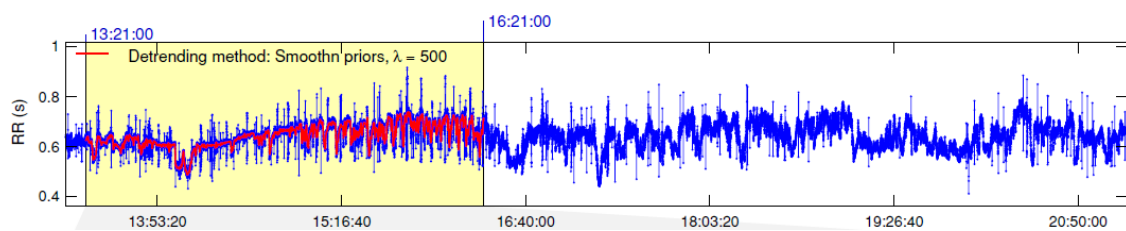


Abb. 29: w, 35 Jahre, NYHA: I, Diabetes: nein; Jahre an der Dialyse: 7, Artefakte 0,06%

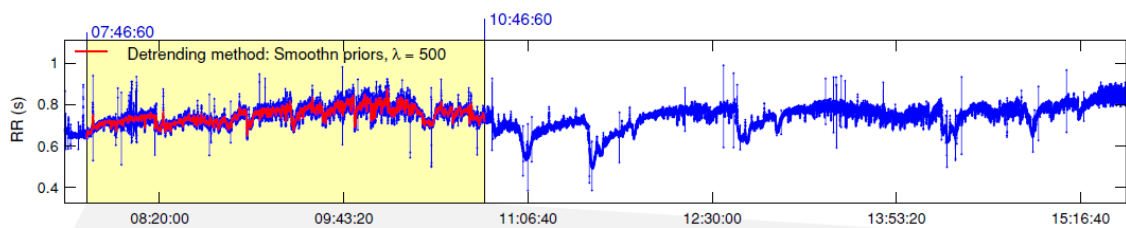


Abb. 30: m, 77 Jahre, NYHA: II; Diabetes: nein, Jahre an der Dialyse: 5, Artefakte 0,10%

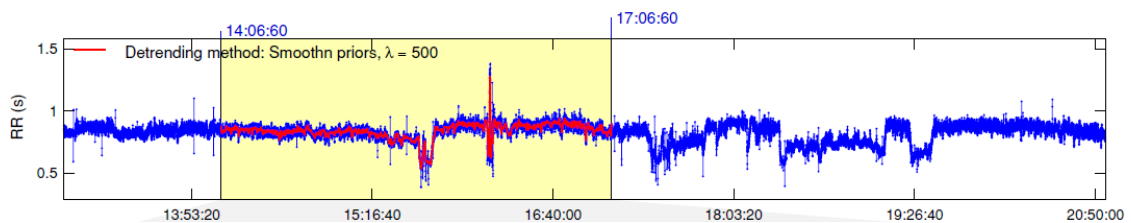


Abb. 31: m, 59 Jahre, NYHA: II, Diabetes: nein; Jahre an der Dialyse: 2, Artefakte 0,66%

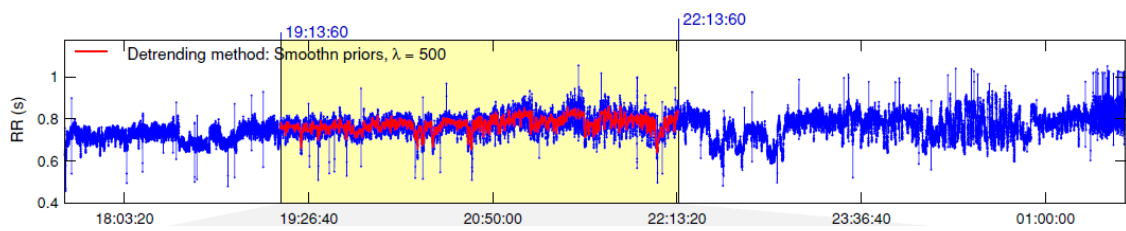


Abb. 32: m, 54 Jahre, NYHA: I, Diabetes: nein, Jahre an der Dialyse: 4, Artefakte 2,98%

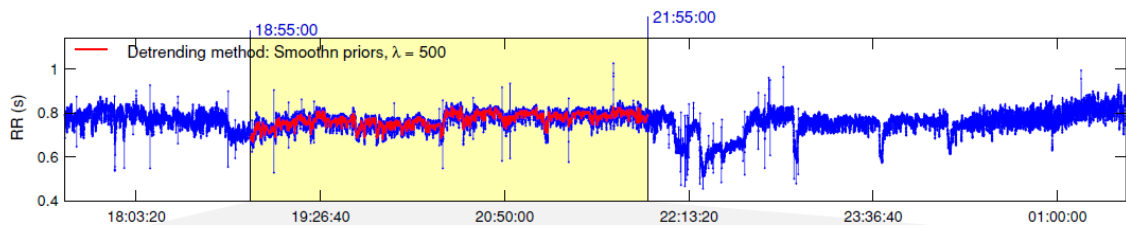


Abb. 33: m, 64 Jahre, NYHA: I, Diabetes: nein, Jahre an der Dialyse: 4, Artefakte 0,29%

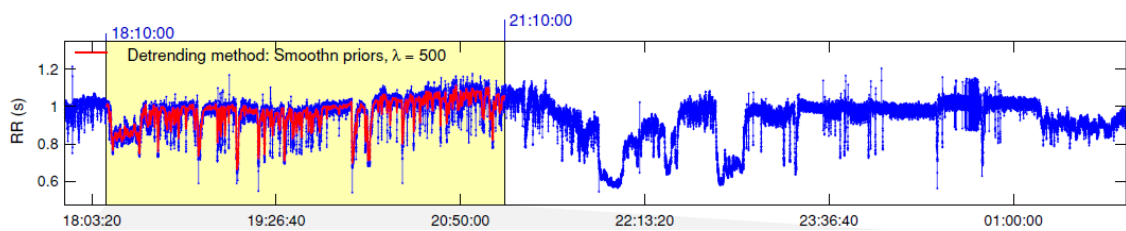


Abb. 34: m, 29 Jahre, NYHA: I, Diabetes: nein, Jahre an der Dialyse: 7, Artefakte 0,07%

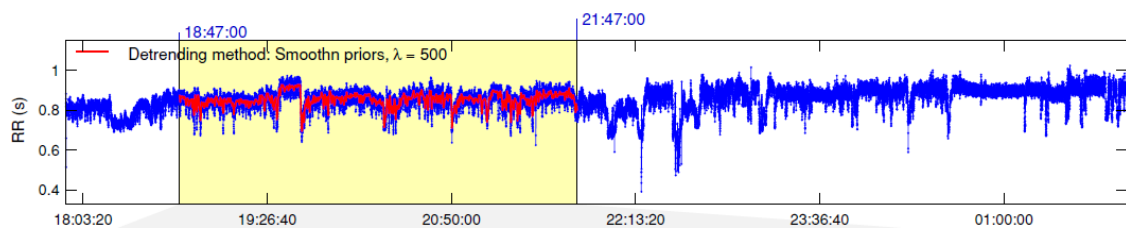


Abb. 35: m, 38 Jahre, NYHA: I, Diabetes: nein, Jahre an der Dialyse: 2, Artefakte 0,12%

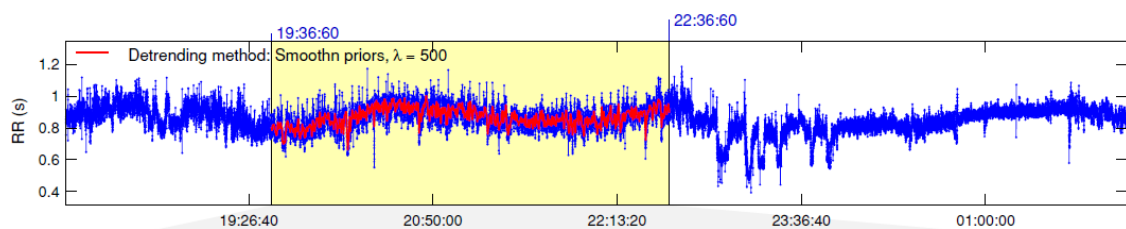


Abb. 36: w, 31 Jahre, NYHA: II, Diabetes: nein, Jahre an der Dialyse: 10, Artefakte 0,52%

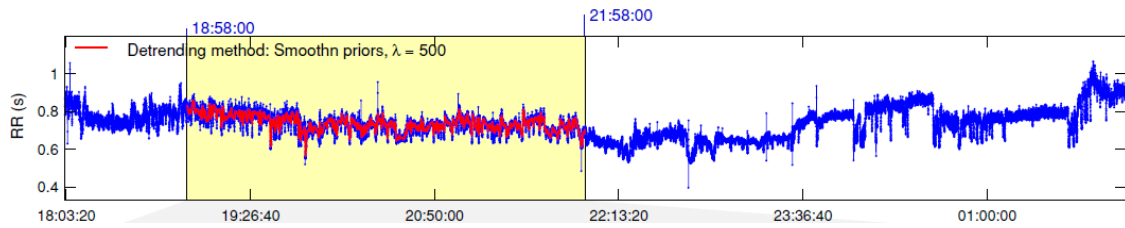


Abb. 37: m, 53 Jahre, NYHA: II, Diabetes: nein, Jahre an der Dialyse: 2, Artefakte 0,04%

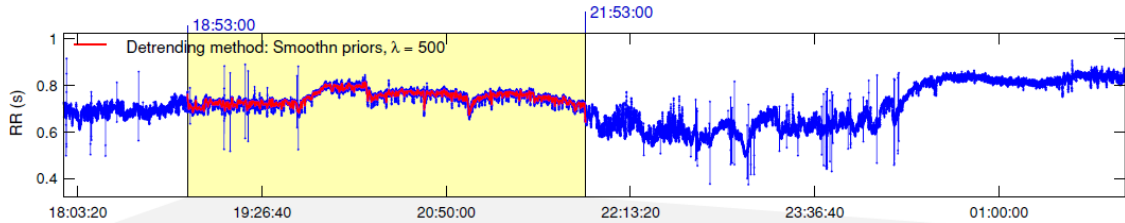


Abb. 38: w, 46 Jahre, NYHA: II, Diabetes: nein, Jahre an der Dialyse: 2, Artefakte 0,29%

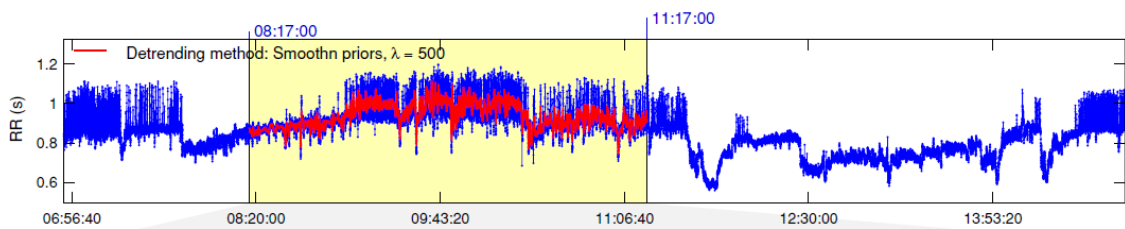


Abb. 39: w, 65 Jahre, NYHA: I, Diabetes: nein, Jahre an der Dialyse: 1, Artefakte 0,04%

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich nach Ende der Dialyse bei fast allen Patienten deutlich erkennbare Veränderungen im Tachogramm zeigen, unabhängig davon, ob ein hohes oder niedriges Risikoprofil vorliegt.

4.3 Verteilung der Messwerte

Tabelle 12 zeigt die Spannweite der gemessenen Werte in Messreihe 1 und 2. MeanRR wird in die weiteren Berechnungen und Tests nicht mit einbezogen, soll aber an dieser Stelle aufgeführt werden, da alle anderen Parameter von ihm abgeleitet sind. Auf den ersten Blick sieht es so aus, als ob alle HRV-Werte nach Ende der Dialyse abfallen, außer bei *LF/HF Ratio nach HD* der Messreihe 1. Da bei der Spannweite Ausreißer und extreme Werte einfließen, sind die Zahlen nicht besonders aussagekräftig. Tabelle 13 mit Mittelwerten und Standardabweichung trifft eine differenziertere Aussage über die Messwerte. Einen optischen Eindruck

Tabelle 12: Spannweite der gemessenen HRV-Parameter MeanRR, SDNN, RMSSD, pNN50 und LF/HF Ratio während und nach Ende der Dialyse in Messreihe 1 und 2

Parameter	Messreihe 1 Spannweite der Messwerte		Messreihe 2 Spannweite der Messwerte	
	während HD	nach HD	während HD	nach HD
MeanRR [ms]	612 - 1031	546 - 985	585 - 1088	549 - 953
SDNN [ms]	4 - 67	6 - 60	5 - 94	6 - 46
RMSSD [ms]	2 - 111	6 - 95	3 - 147	6 - 72
pNN50 [%]	0,0 - 41,8	0,1 - 39,4	0,0 - 51,5	0,1 - 25,5
LF/HF Ratio	0,1 - 6,3	0,2 - 9,6	0,3 - 16,0	0,3 - 8,2

HD-Hämodialyse

Tabelle 13: Mittelwerte und Standardabweichungen der gemessenen HRV-Parameter MeanRR, SDNN, RMSSD, pNN50 und LF/HF Ratio

Parameter	Messreihe 1 (MW \pm SD)		Messreihe 2 (MW \pm SD)	
	während HD	nach HD	während HD	nach HD
MeanRR [ms]	830 \pm 106,1	764 \pm 105,6	838 \pm 123,8	762 \pm 104,0
SDNN [ms]	23 \pm 12,8	21 \pm 10,2	24 \pm 18,6	20 \pm 10,1
RMSSD [ms]	25 \pm 19,9	23 \pm 15,8	24 \pm 27,2	22 \pm 14,9
pNN50 [%]	5,0 \pm 9,8	3,4 \pm 6,4	5,4 \pm 11,5	3,4 \pm 6,2
LF/HF Ratio	2,4 \pm 1,9	2,3 \pm 2,1	3,1 \pm 3,1	2,5 \pm 2,2

MW-Mittelwert, SD-Standardabweichung, HD-Hämodialyse

über die Verteilung der Messwerte geben die Boxplots. Bei der Betrachtung der MeanRR-Verteilung (Abb. 40), die die Rohdaten darstellt, zeigt sich tatsächlich ein deutlich sichtbarer Abfall der Werte nach Ende der Dialyse. Bei den abgeleiteten Parametern SDNN, RMSSD, pNN50 und LF/HF Ratio (Abb. 41-44) sind Unterschiede nicht so deutlich zu identifizieren. Die RMSSD-Werte (Abb. 42) scheinen im Median etwas anzusteigen, was auf eine erhöhte parasympathische Aktivität hindeutet. Diese Beobachtung deckt sich mit den LF/HF-Werten (Abb. 44), die nach Ende der Dialyse etwas abfallen, was ebenfalls auf eine erhöhte parasympathische Aktivität hindeutet. Weiterhin gibt es einige Ausreißer und extreme Werte. Die mit Kreis^o gekennzeichneten Ausreißer sind Beobachtungswerte, die mehr als das 1,5-fache der Boxlänge vom 3.Quartil nach oben bzw. 1.Quartil nach unten entfernt liegen. Die mit Stern* gekennzeichneten Beobachtungswerte sind extreme Werte, die mehr als das 3-fache der Boxlänge vom 3.Quartil nach oben bzw. 1.Quartil nach unten entfernt liegen.

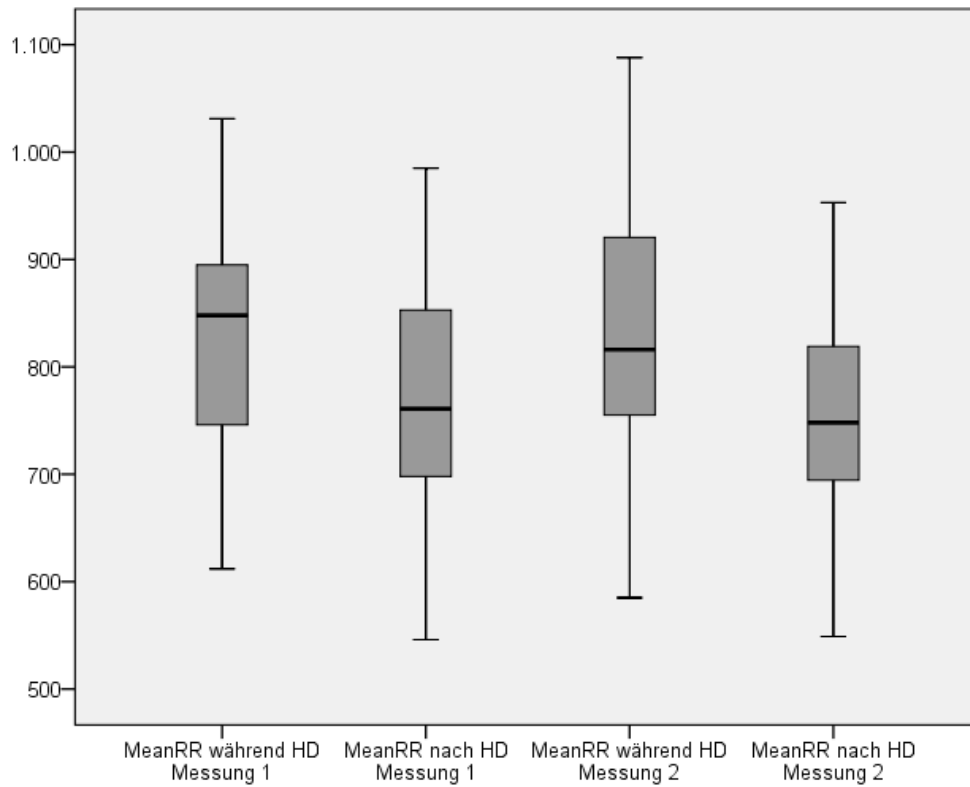


Abb. 40: Verteilung des HRV-Parameters MeanRR während der Dialyse, nach Ende der Dialyse in Messreihe 1 und 2, Einheit der Ordinate: [ms]

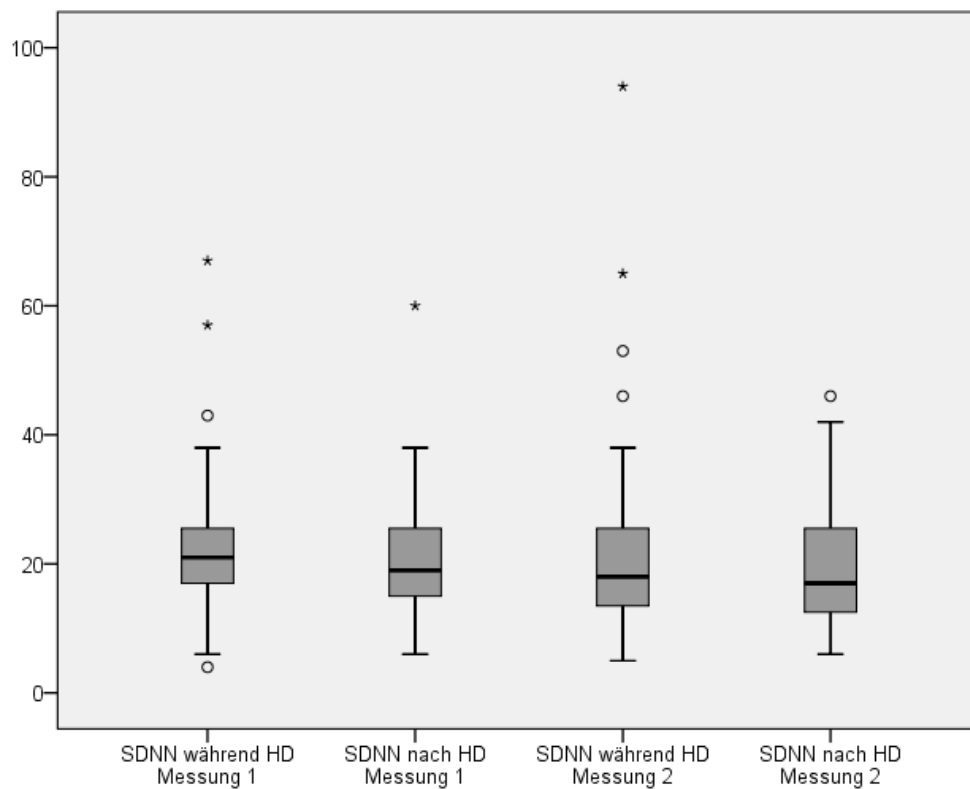


Abb. 41: Verteilung des HRV-Parameters SDNN während der Dialyse, nach Ende der Dialyse in Messreihe 1 und 2, Einheit der Ordinate: [ms]

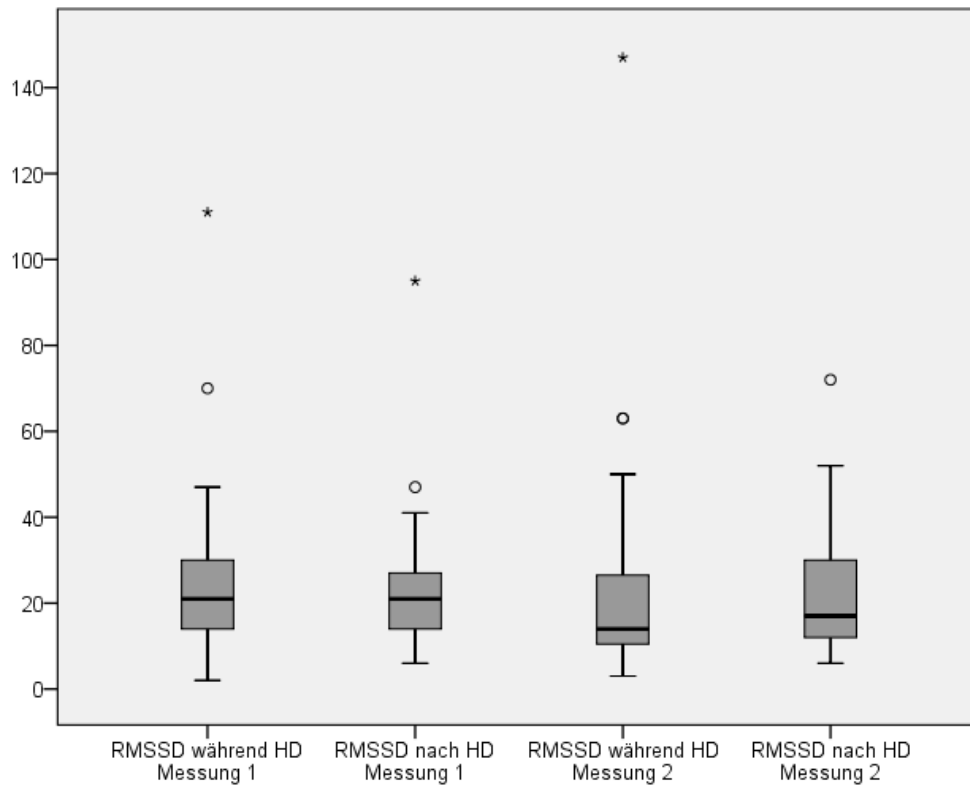


Abb. 42: Verteilung des HRV-Parameters RMSSD während der Dialyse, nach Ende der Dialyse in Messreihe 1 und 2, Einheit der Ordinate: [ms]

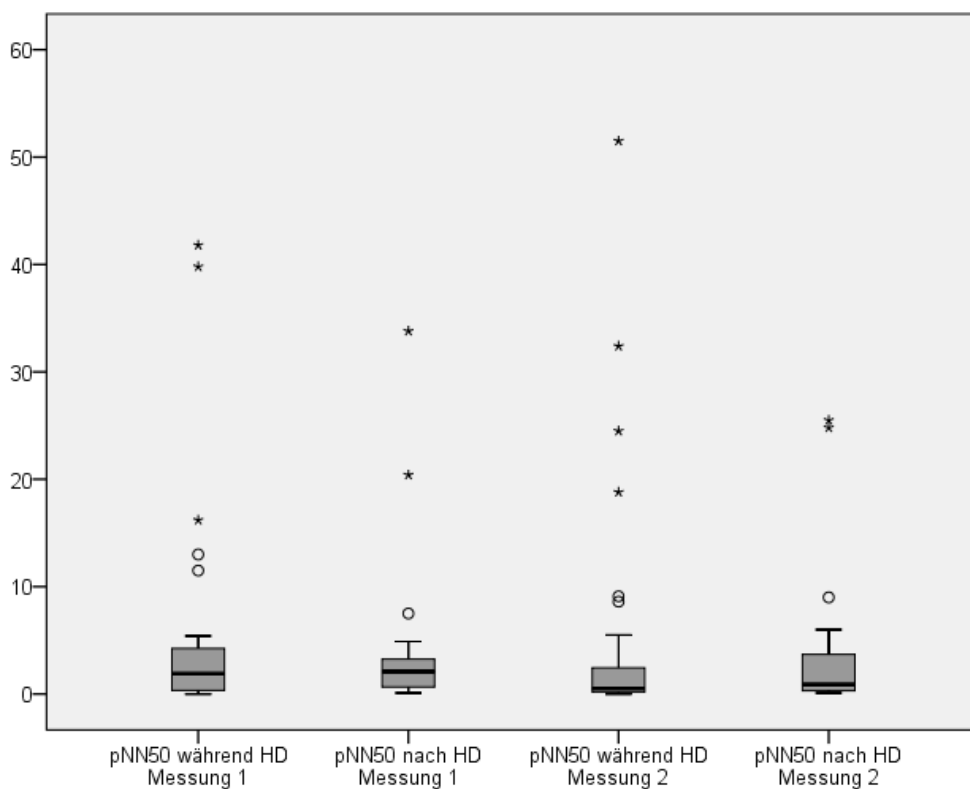


Abb. 43: Verteilung des HRV-Parameters pNN50 während der Dialyse, nach Ende der Dialyse in Messreihe 1 und 2, Einheit der Ordinate [%]

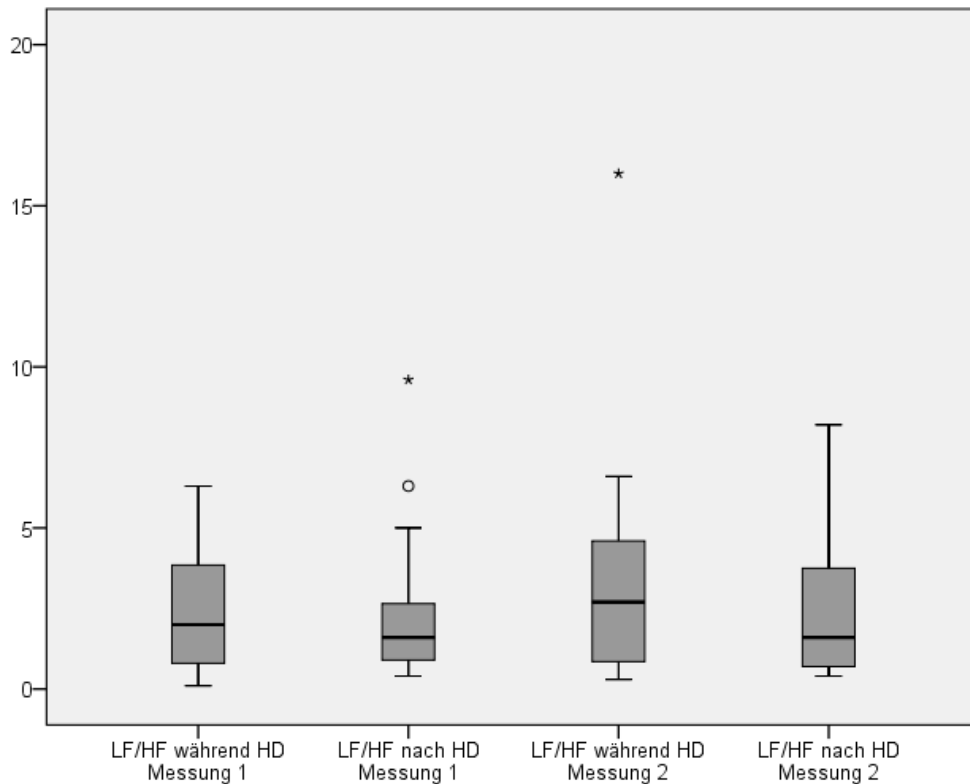


Abb. 44: Verteilung des HRV-Parameters LF/HF Ratio während der Dialyse, nach Ende der Dialyse in Messreihe 1 und 2, Ordinate ohne Einheit

4.4 Darstellung von Zusammenhang und Messpräzision bei Vergleich von Messreihe 1 mit Messreihe 2

Für die Untersuchung dieser Fragestellung wurde der t-Test für abhängige Stichproben und eine Korrelationsmatrix verwendet. Der t-Test beantwortet die Frage, ob die Mittelwerte zweier abhängiger Stichproben verschieden sind, die bivariate Korrelation die Stärke des Zusammenhangs. Das Ergebnis ist in Tabelle 14 abzulesen. Die Spalte *Mittelwert* zeigt, dass sich die Mittelwerte aus der ersten und zweiten Messreihe nur geringfügig unterscheiden, zu erkennen an den niedrigen Differenzbeträgen. Die größten T-Werte finden sich bei *LF/HF Ratio während HD* ($T=-1,339$, $p=0,191$, $n=31$) und *LF/HF Ratio nach HD* ($T=-1,394$, $p=0,174$, $n=31$), die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant. Der Zusammenhang der Messwerte zwischen Zeitpunkt 1 und 2 liegt zwischen 61% und 89%.

Tabelle 14: t-Test bei gepaarten Stichproben (Vergleich der Parameter SDNN, RMSSD, pNN50, LF/HF Ratio aus Messung 1 und Messung 2)

Differenz Messreihe 1 und 2: Parameter	Gepaarte Differenzen			T	Korrelation koeff. (Spearman)	Sig. (2seit ig)
	Mittelwert	95% Konfidenzintervall der Differenz				
		Untere	Obere			
SDNN: letzte 3h der HD	-0,097	-4,128	3,934	-0,049	0,71	0,961
RMSSD: letzte 3h der HD	1,032	-3,776	5,840	0,438	0,77	0,664
pNN50: letzte 3h der HD	-0,016	-2,473	2,441	-0,013	0,71	0,989
LF/HF: letzte 3h der HD	-0,713	-1,801	0,375	-1,339	0,70	0,191
SDNN: erste 3h nach HD	0,839	-2,085	3,763	0,586	0,61	0,562
RMSSD: erste 3h nach HD	1,042	-2,077	4,161	0,682	0,71	0,500
pNN50: erste 3h nach HD	0,229	-0,682	1,140	0,513	0,66	0,611
LF/HF: erste 3h nach HD	-0,239	-0,588	0,111	-1,394	0,89	0,174

HD-Hämodialyse, T-Teststatistik, Prüfgröße

4.5 Einfluss verschiedener Ausprägungen einer Variable auf die HRV

Um zu untersuchen, ob Alter, Geschlecht, Zeit an der Dialyse, Diabetes, KHK und NYHA-Einstufung einen Einfluss auf die HRV haben, wurde als statistischer Test die ANOVA (engl. analysis of variance) angewandt. Dazu wurde die Population für jede Variable in jeweils zwei Gruppen aufgeteilt, so dass die Faktoren, die als unabhängige Variablen fungieren, in zwei verschiedenen Ausprägungen in die Berechnung einbezogen wurden (*Alter <57/>57; Geschlecht männlich/weiblich; Zeit an der Dialyse <5 Jahre/>5 Jahre; Diabetes ja/nein; KHK ja/nein; NYHA 0-II/III-IV*). Die ANOVA beantwortet die Frage, ob sich die Mittelwerte der abhängigen Variable zwischen beiden Gruppen unterscheiden und ob diese Unterschiede signifikant sind. In Vorbereitung auf die Anwendung der ANOVA wurden zunächst die Voraussetzungen geprüft. Es zeigte sich, dass die Daten nicht normal verteilt sind. Daraufhin wurden die Messwerte logarithmiert (mit LG10 vor jedem Parameter gekennzeichnet), um sie in eine Normalverteilung zu überführen, so war die Anwendung der ANOVA möglich. Es wurden die Daten der ersten Messreihe verwendet.

4.5.1 Alter

Bezüglich des Alters wurde die Population am Median (57 Jahre) in zwei Gruppen geteilt. In der Gruppe bis 57 Jahre befanden sich 17 Personen, in der Gruppe >57 Jahre ebenfalls 17 Personen. Von beiden Gruppen wurden die Mittelwerte der HRV-Werte gebildet und miteinander verglichen. Wie in Tabelle 15 zu sehen ist, gibt es bei keinem der untersuchten HRV-Parameter einen signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten der Gruppen.

Tabelle 15: Varianzanalyse zwischen den Gruppen, unabhängige Variable: Alter

Parameter	Altersgruppe	n	Mittelwert	Signifikanz
LG10 SDNN: letzte 3h der HD	<57	17	1,280	0,492
	>57	17	1,338	
LG10 RMSSD: letzte 3h der HD	<57	17	1,244	0,340
	>57	17	1,348	
LG10 pNN50: letzte 3h der HD	<57	17	0,140	0,684
	>57	17	0,237	
LG10 LF/HF: letzte 3h der HD	<57	17	0,313	0,181
	>57	17	0,107	
LG10 SDNN: erste 3h nach HD	<57	17	1,282	0,839
	>57	17	1,268	
LG10 RMSSD: erste 3h nach HD	<57	17	1,284	0,842
	>57	17	1,301	
LG10 pNN50: erste 3h nach HD	<57	17	0,094	0,618
	>57	17	0,198	
LG10 LF/HF: erste 3h nach HD	<57	17	0,275	0,445
	>57	17	0,183	

LG10-Dekadischer Logarithmus des Parameters, HD-Hämodialyse, n-Anzahl

4.5.2 Geschlecht

Die Population wurde nach Geschlecht aufgeteilt. Die erste Gruppe besteht aus 23 Männern, die zweite aus 11 Frauen. Tabelle 16 zeigt, dass bei keinem HRV-Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen besteht.

Tabelle 16: Varianzanalyse zwischen den Gruppen, unabhängige Variable: Geschlecht

Parameter	Geschlecht	n	Mittelwert	Signifikanz
LG10 SDNN: letzte 3h der HD	m	23	1,269	0,166
	w	11	1,392	
LG10 RMSSD: letzte 3h der HD	m	23	1,243	0,155
	w	11	1,406	
LG10 pNN50: letzte 3h der HD	m	23	0,057	0,104
	w	11	0,464	
LG10 LF/HF: letzte 3h der HD	m	23	0,229	0,723
	w	11	0,170	
LG10 SDNN: erste 3h nach HD	m	23	1,234	0,085
	w	11	1,359	
LG10 RMSSD: erste 3h nach HD	m	23	1,254	0,185
	w	11	1,374	
LG10 pNN50: erste 3h nach HD	m	23	0,042	0,146
	w	11	0,362	
LG10 LF/HF: erste 3h nach HD	m	23	0,217	0,784
	w	11	0,253	

LG10-Dekadischer Logarithmus des Parameters, HD-Hämodialyse, m-männlich, w-weiblich, n-Anzahl

4.5.3 Zeit an der Dialyse

Es wurden wiederum zwei Gruppen gebildet, die erste Gruppe umfasst diejenigen Patienten, die weniger als 5 Jahre an der Dialyse sind (n=20), die zweite die Patienten, die mehr als 5 Jahre an der Dialyse sind (n=14). Wie aus Tabelle 17 ersichtlich ist, gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Zeit an der Dialyse.

Tabelle 17: Varianzanalyse zwischen den Gruppen, unabhängige Variable: Zeit an der Dialyse

Parameter	Anzahl der Jahre	n	Mittelwert	Signifikanz
LG10 SDNN: letzte 3h der HD	<5	20	1,344	0,314
	>5	14	1,259	
LG10 RMSSD: letzte 3h der HD	<5	20	1,342	0,314
	>5	14	1,231	
LG10 pNN50: letzte 3h der HD	<5	20	0,190	0,992
	>5	14	0,187	
LG10 LF/HF: letzte 3h der HD	<5	20	0,207	0,957
	>5	14	0,215	
LG10 SDNN: erste 3h nach HD	<5	20	1,312	0,192
	>5	14	1,221	
LG10 RMSSD: erste 3h nach HD	<5	20	1,343	0,158
	>5	14	1,221	
LG10 pNN50: erste 3h nach HD	<5	20	0,242	0,265
	>5	14	0,008	
LG10 LF/HF: erste 3h nach HD	<5	20	0,218	0,830
	>5	14	0,244	

LG10-Dekadischer Logarithmus des Parameters, HD-Hämodialyse, n-Anzahl

4.5.4 Diabetes mellitus

Die Stichprobe wurde in die Patienten mit Diabetes (n=6) und die Patienten ohne Diabetes (n=28) aufgeteilt. In der Tabelle 18 wird die signifikante Differenz des Parameter *LF/HF Ratio nach HD* zwischen den Gruppen mit und ohne Diabetes gezeigt (p=0,023).

Tabelle 18: Varianzanalyse zwischen den Gruppen, unabhängige Variable: Diabetes

Parameter	Diabetes 0=nein, 1=ja	n	Mittelwert	Signifikanz
LG10 SDNN: letzte 3h der HD	0	28	1,321	0,528
	1	6	1,252	
LG10 RMSSD: letzte 3h der HD	0	28	1,287	0,729
	1	6	1,337	
LG10 pNN50: letzte 3h der HD	0	28	0,162	0,628
	1	6	0,313	
LG10 LF/HF: letzte 3h der HD	0	28	0,275	0,065
	1	6	-0,093	
LG10 SDNN: erste 3h nach HD	0	28	1,262	0,431
	1	6	1,333	
LG10 RMSSD: erste 3h nach HD	0	28	1,266	0,168
	1	6	1,418	
LG10 pNN50: erste 3h nach HD	0	28	0,073	0,124
	1	6	0,487	
LG10 LF/HF: erste 3h nach HD	0	28	0,290	0,023
	1	6	-0,057	

LG10-Dekadischer Logarithmus des Parameters, HD-Hämodialyse, n-Anzahl

4.5.5 KHK

Tabelle 19: Varianzanalyse zwischen den Gruppen, unabhängige Variable: KHK

Parameter	KHK 0=nein, 1=ja	n	Mittelwert	Signifikanz
LG10 SDNN: letzte 3h der HD	0	29	1,312	0,837
	1	5	1,288	
LG10 RMSSD: letzte 3h der HD	0	29	1,289	0,749
	1	5	1,338	
LG10 pNN50: letzte 3h der HD	0	29	0,192	0,949
	1	5	0,170	
LG10 LF/HF: letzte 3h der HD	0	29	0,238	0,380
	1	5	0,046	
LG10 SDNN: erste 3h nach HD	0	29	1,263	0,432
	1	5	1,340	
LG10 RMSSD: erste 3h nach HD	0	29	1,274	0,294
	1	5	1,400	
LG10 pNN50: erste 3h nach HD	0	29	0,121	0,576
	1	5	0,286	
LG10 LF/HF: erste 3h nach HD	0	29	0,264	0,152
	1	5	0,024	

LG10-Dekadischer Logarithmus des Parameters, HD-Hämodialyse, n-Anzahl

Die Population wurde in Patienten mit KHK (n=5) und ohne KHK (n=29) aufgeteilt. Tabelle 19 zeigt, dass bei keinem der HRV-Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen besteht.

4.5.6 NYHA

Die Stichprobe wurde in zwei Gruppen aufgeteilt. Gruppe 1 enthielt alle Patienten mit keiner oder leichter Herzerkrankung (NYHA 0-II, n=26), die zweite Gruppe enthielt die Patienten, bei denen eine schwere Herzerkrankung vorlag (NYHA III-IV, n=8). Wie aus Tabelle 20 zu entnehmen ist, gibt es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bei HRV-Parameter *LF/HF Ratio während HD* ($p=0,010$) und *LF/HF Ratio nach HD* ($p=0,009$).

Tabelle 20: Varianzanalyse zwischen den Gruppen, unabhängige Variable: NYHA-Einstufung

Parameter	NYHA	n	Mittelwert	Signifikanz
LG10 SDNN: letzte 3h der HD	0-II	26	1,315	0,778
	III-IV	8	1,288	
LG10 RMSSD: letzte 3h der HD	0-II	26	1,281	0,626
	III-IV	8	1,344	
LG10 pNN50: letzte 3h der HD	0-II	26	0,108	0,221
	III-IV	8	0,449	
LG10 LF/HF: letzte 3h der HD	0-II	26	0,316	0,010
	III-IV	8	-0,134	
LG10 SDNN: erste 3h nach HD	0-II	26	1,281	0,737
	III-IV	8	1,254	
LG10 RMSSD: erste 3h nach HD	0-II	26	1,278	0,539
	III-IV	8	1,340	
LG10 pNN50: erste 3h nach HD	0-II	26	0,118	0,630
	III-IV	8	0,236	
LG10 LF/HF: erste 3h nach HD	0-II	26	0,312	0,009
	III-IV	8	-0,041	

LG10-Dekadischer Logarithmus des Parameters, HD-Hämodialyse, n-Anzahl

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass *LF/HF Ratio* der einzige HRV-Parameter ist, der durch die unterschiedlichen Ausprägungen der genannten Einflussfaktoren Veränderungen zwischen den Vergleichsgruppen zeigt.

4.6 Regressionsanalyse – Welcher Faktor hat den stärksten Einfluss auf die HRV?

Des Weiteren sollte mittels Regressionsanalyse untersucht werden, welche Beziehungen zwischen den Faktoren Alter, Geschlecht, Zeit an der Dialyse, Diabetes, KHK und NYHA-Einstufung (jetzt als unabhängige Variablen) und einem bestimmten

HRV-Parameter (abhängige Variable) bestehen. Als Vorgehensweise, um die unabhängigen Variablen in das Modell aufzunehmen, wurde die Methode „Einschluss“ gewählt. Sie eignet sich, um theoretische Überlegungen zu testen. Der Regressionskoeffizient B der unabhängigen Variablen misst die Stärke des Einflusses dieser Variable auf die Zielvariable, hier auf den entsprechenden HRV-Parameter. Die Ergebnisse des Tests können in den Spalten „T“ und „Sig.“ abgelesen werden. Für die Berechnungen wurden die Werte der ersten Messreihe verwendet.

Bezüglich der abhängigen Variable *SDNN während HD* (Tabelle 21) zeigt sich, dass keiner der Prädiktoren einen signifikanten Einfluss hat. Abgesehen von der fehlenden Signifikanz ist der Regressionskoeffizient B bei der Variable *Diabetes* am stärksten ausgeprägt ($B=-0,205$), es besteht ein umgekehrt proportionaler Zusammenhang ($T=-1,260$, $p=0,224$).

Tabelle 21: Regressionsanalyse, abhängige Variable: SDNN während HD

Abhängige Variable: LG10 SDNN während HD (die letzten 3h)			
Konstante	Regressionskoeffizient B	T	Signifikanz
Alter	0,001	0,261	0,797
Zeit an der Dialyse	0,155	0,855	0,404
Geschlecht	0,152	1,152	0,264
Diabetes	-0,205	-1,260	0,224
KHK	0,004	0,029	0,977
NYHA	-0,013	-0,243	0,811

LG10-Dekadischer Logarithmus des Parameters, HD-Hämodialyse, T-Teststatistik, Prüfgröße

Bezüglich der abhängigen Variable *RMSSD während HD* (Tabelle 22) zeigt sich ebenfalls, dass keiner der Prädiktoren einen signifikanten Einfluss hat. Hier ist der Regressionskoeffizient B bei *Zeit an der Dialyse* am stärksten ausgeprägt ($B=0,373$), Teststatistik ($T=1,641$, $p=0,118$).

Tabelle 22: Regressionsanalyse, abhängige Variable: RMSSD während HD

Abhängige Variable: LG10 RMSSD während HD (die letzten 3h)			
Konstante	Regressionskoeffizient B	T	Signifikanz
Alter	0,002	0,307	0,762
Zeit an der Dialyse	0,373	1,641	0,118
Geschlecht	0,229	1,378	0,185
Diabetes	-0,201	-0,984	0,338
KHK	0,020	0,105	0,917
NYHA	0,015	0,223	0,826

LG10-Dekadischer Logarithmus des Parameters, HD-Hämodialyse, T-Teststatistik, Prüfgröße

Bei Betrachtung der abhängigen Variable *pNN50 während HD* (Tabelle 23) zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Einfluss durch einen der Prädiktoren. Die im Verhältnis stärkste Ausprägung hat der Regressionskoeffizient B bei *Geschlecht* (B=0,551), Teststatistik (T=1,553, p=0,138).

Tabelle 23: Regressionsanalyse, abhängige Variable: pNN50 während HD

Abhängige Variable: LG10 pNN50 während HD (die letzten 3h)			
Konstante	Regressionskoeffizient B	T	Signifikanz
Alter	0,001	0,090	0,929
Zeit an der Dialyse	0,317	0,652	0,522
Geschlecht	0,551	1,553	0,138
Diabetes	-0,547	-1,252	0,227
KHK	0,126	0,319	0,754
NYHA	0,073	0,512	0,615

LG10-Dekadischer Logarithmus des Parameters, HD-Hämodialyse, T-Teststatistik, Prüfgröße

In ähnlicher Weise schließt sich die Betrachtung der abhängigen Variable *LF/HF Ratio während HD* (Tabelle 24) an. Keiner der Prädiktoren hat einen signifikanten Einfluss. Die stärkste Ausprägung des Regressionskoeffizienten B zeigt sich bei *Zeit an der Dialyse* (B=0,424), Teststatistik (T=-1,316, p=0,205). Es besteht ein umgekehrt proportionaler Zusammenhang.

Tabelle 24: Regressionsanalyse, abhängige Variable: LF/HF Ratio während HD

Abhängige Variable: LG10 LF/HF während HD (die letzten 3h)			
Konstante	Regressionskoeffizient B	T	Signifikanz
Alter	-0,006	-0,814	0,426
Zeit an der Dialyse	-0,424	-1,316	0,205
Geschlecht	-0,076	-0,323	0,750
Diabetes	-0,025	-0,087	0,932
KHK	0,016	0,059	0,953
NYHA	-0,069	-0,730	0,475

LG10-Dekadischer Logarithmus des Parameters, HD-Hämodialyse, T-Teststatistik, Prüfgröße

Bei Betrachtung der Messungen nach Ende der Dialyse ergibt sich ein ähnliches Bild. Bezüglich der abhängigen Variable *SDNN nach HD* (Tabelle 25) hat keiner der Prädiktoren signifikante Auswirkungen. Die stärkste Ausprägung hat der Regressionskoeffizient B wieder bei *Zeit an der Dialyse* (B= 0,219), Teststatistik (T=1,496, p=0,152).

Tabelle 25: Regressionsanalyse, abhängige Variable: SDNN nach HD

Abhängige Variable: LG10 SDNN nach HD (die ersten 3h)			
Konstante	Regressions- koeffizient B	T	Signifikanz
Alter	-0,002	-0,477	0,639
Zeit an der Dialyse	0,219	1,496	0,152
Geschlecht	0,079	0,743	0,467
Diabetes	-0,054	-0,410	0,687
KHK	0,079	0,664	0,515
NYHA	-0,032	-0,735	0,472

LG10-Dekadischer Logarithmus des Parameters, HD-Hämodialyse, T-Teststatistik, Prüfgröße

Bei der abhängigen Variable *RMSSD nach HD* (Tabelle 26) zeigt keiner der Prädiktoren einen signifikanten Einfluss. Die stärkste Ausprägung hat wiederum der Regressionskoeffizient B von *Zeit an der Dialyse* (B=0,341), Teststatistik (T=2,059, p=0,054).

Tabelle 26: Regressionsanalyse, abhängige Variable: RMSSD nach HD

Abhängige Variable: LG10 RMSSD nach HD (die ersten 3h)			
Konstante	Regressions- koeffizient B	T	Signifikanz
Alter	-0,002	-0,504	0,620
Zeit an der Dialyse	0,341	2,059	0,054
Geschlecht	0,105	0,872	0,395
Diabetes	-0,040	-0,266	0,793
KHK	0,081	0,601	0,556
NYHA	-0,002	-0,042	0,967

LG10-Dekadischer Logarithmus des Parameters, HD-Hämodialyse, T-Teststatistik, Prüfgröße

Bei der abhängigen Variable *pNN50 nach HD* (Tabelle 27) zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Einfluss durch einen der Prädiktoren. Die stärkste Ausprägung hat der Regressionskoeffizient B von *Zeit an der Dialyse* (B=0,775), Teststatistik (T=1,884, p=0,076).

Tabelle 27: Regressionsanalyse, abhängige Variable: pNN50 nach HD

Abhängige Variable: LG10 pNN50 nach HD (die ersten 3h)			
Konstante	Regressions- koeffizient B	T	Signifikanz
Alter	-0,004	-0,415	0,683
Zeit an der Dialyse	0,775	1,884	0,076
Geschlecht	0,243	0,808	0,430
Diabetes	0,008	0,022	0,983
KHK	0,025	0,074	0,942
NYHA	-0,025	-0,204	0,841

LG10-Dekadischer Logarithmus des Parameters, HD-Hämodialyse, T-Teststatistik, Prüfgröße

Auch bei der letzten zu betrachtenden abhängigen Variable *LF/HF Ratio nach HD* (Tabelle 28) gibt es keinen signifikanten Einfluss durch einen der Prädiktoren. Die stärkste Ausprägung hat der Regressionskoeffizienten B bei *Zeit an der Dialyse* ($B=0,240$), Teststatistik ($T=-1,171$, $p=0,257$).

Tabelle 28: Regressionsanalyse, abhängige Variable: LF/HF Ratio nach HD

Abhängige Variable: LG10 LF/HF nach HD (die ersten 3h)			
Konstante	Regressionskoeffizient B	T	Signifikanz
Alter	0,001	0,170	0,867
Zeit an der Dialyse	-0,240	-1,171	0,257
Geschlecht	0,018	0,122	0,905
Diabetes	-0,183	-0,992	0,334
KHK	-0,090	-0,534	0,600
NYHA	-0,065	-1,075	0,297

LG10-Dekadischer Logarithmus des Parameters, HD-Hämodialyse, T-Teststatistik, Prüfgröße

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in keinem der Fälle ein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden konnte. Es fällt jedoch auf, dass der Regressionskoeffizient B in 6 von 8 Fällen bei *Zeit an der Dialyse* am stärksten ausgeprägt war. Für die unabhängigen Variablen *Diabetes* und *Geschlecht* traf dies einmal zu.

5 DISKUSSION

5.1 Stichprobe

Die Stichprobe dieser Studie besteht aus insgesamt 34 Patienten. Die fehlende Normalverteilung, die vor Anwendung der statistischen Tests festgestellt wurde, könnte mit dieser geringen Personenzahl zusammenhängen. Lt. zentralem Grenzwertsatz nähert sich die Stichprobenverteilung umso mehr der Normalverteilung, je größer der Stichprobenumfang ist. Durch Anwendung der Logarithmierung konnten die Daten in eine Normalverteilung überführt werden. Trotzdem sind durch die Aufteilung der Population in die Vergleichskollektive zum Teil sehr unterschiedlich große Gruppen entstanden: Geschlecht m/w = 23/11, Diabetes vs. Nicht-Diabetes = 6/28, KHK vs. Nicht-KHK = 5/29 NYHA 0-II vs. NYHA III-IV = 26/8. Dies könnte zu Verzerrungen in den Ergebnissen führen.

5.2 Tachogramme

Im Ergebnisteil haben wir versucht, die Tachogramme der Patienten nach der Anzahl der Risikofaktoren zu ordnen. Teilweise, aber nicht immer, ist der Zustand des ANS am Erscheinungsbild des Tachogramms optisch deutlich zu erkennen. Zum Beispiel stellt sich die HRV bei den Patienten in den Abb. 16, Abb. 18 und Abb. 24 als dünnes, schmales Band ohne auf und ab dar. Bei den Patienten in Abb. 16 und 18 liegt auch tatsächlich eine schwere Herzerkrankung vor (NYHA III). Nicht aber beim Patienten in Abb. 24. Hier besteht nur eine leichte Herzerkrankung. Im Gegensatz dazu sollte man das Tachogramm des Patienten in Abb. 21 betrachten, er hat augenscheinlich eine lebhaftere HRV als die drei erstgenannten Patienten, leidet aber unter einer schweren Herzerkrankung (NYHA IV). Bei allen Patienten, ungeachtet der Risikofaktoren, zeigt sich ein Abfall der HRV direkt im Anschluss an das Ende der Dialyse oder einige Zeit später. Diese Beobachtung würde mit Pelosi et al. übereinstimmen. In ihrer Studie mit 12 Dialysepatienten (Alter 60 ± 10) kamen sie zu dem Ergebnis, dass die Standard-HD eine deutliche reversible, sympathische Reaktion aktiviert sowohl bei stabilen als bei instabilen Patienten. Die UF ist ein starker Impuls für das sympathische Nervensystem. Am Ende der Dialyse steigt das LF/HF-Verhältnis aufgrund der Verringerung der HF- und Anstieg der LF-Komponente. Bei hypotonieanfälligen Patienten fällt die Sympathikusaktivierung niedriger aus als bei hypotonieresistenten Patienten (Pelosi et al. 1999). In anderen Untersuchungen wiederum wurde von sympathischer Überaktivität und vagalem Rückzug bei Dialysepatienten berichtet, in Assoziation mit LVH (Chan et al. 2010). Die veränderte autonome Funktion bei Patienten wurde ausführlich in der Arbeit von Chandra et al. diskutiert. Eine erhöhte sympathische Aktivität wird einer erhöhten Aktivität des RAAS zugeschrieben. Afferente Signale der erkrankten Nieren aufgrund Ischämie, die wiederum zu erhöhter Aktivität des Sympathikus führen, periphere Überempfindlichkeit durch Denervierung, verminderte Stickoxidverfügbarkeit, andere Faktoren wie Diabetes, Blutdruck, Übergewicht, Entzündung, Rauchen etc. – es handelt sich um ein multifaktorielles Geschehen (Chandra et al. 2012).

Die HRV ist sehr individuell und wird durch viele Variablen beeinflusst. Die Zuordnung zu einer Gruppe anhand weniger Risikofaktoren ist nicht möglich. Das Vorliegen eines vermeintlich starken Faktors würde eine wenig variable HRV erwarten lassen, dies ist jedoch nicht unbedingt der Fall. Das Erscheinungsbild der verschiedenen Tachogramme bestätigt die Komplexität der Thematik.

5.3 Verteilung der Messwerte

Die Verteilung der Messwerte unserer Stichprobe entspricht in etwa unseren Erwartungen. Alle HRV-Parameter sind nach Ende der Dialyse abgefallen, was für eine Beeinträchtigung der autonomen Funktion durch den Dialysevorgang spricht. Den in der Literatur viel berichteten Anstieg des LF/HF-Verhältnisses konnten wir nach der Dialyse nicht mehr feststellen. Er ist lt. Literatur (Kapitel 5.5) oft am Ende des Dialysevorganges zu beobachten. Ein Vergleich unserer Messwerte mit den Normwerten von Sammito und Böckelmann (Tabelle 5) ist nur grob möglich, da wir keine Unterteilung in Altersdekaden vorgenommen haben. Einen Ausreißer (RMSSD=70 ms) und einen Extremwert (RMSSD=111 ms) bei *RMSSD während HD Messreihe 1* siehe Abb. 42) konnten wir mit zwei Tachogrammen (Abb. 23, Abb. 25) in Verbindung bringen, deren breites Band sich durch extreme Schwankungen zwischen hohen und niedrigen RR-Abständen erklären lässt.

5.4 Diskussion zur Messpräzision

Dass die Messwerte aus Messreihe 1 und 2 stark zusammenhängend (61 bis 89%) und nicht signifikant unterschiedlich waren, spricht für eine gute Zuverlässigkeit der Messmethode. In der Literatur konnte nur eine Studie zu Langzeitmessungen mit Wiederholung gefunden werden. Das Untersuchungskollektiv bestand aus 14 Dialysepatienten (8 Männer, 6 Frauen, Alter 33 ± 9 Jahre). Es wurden EKG-Messungen bei zwei Dialysesitzungen vorgenommen, die nicht länger als 48 Stunden auseinanderlagen. Es wurden Zeitbereichs-, Frequenzbereichs- und Nichtlineare Parameter untersucht. Die Zuverlässigkeit wurde mit dem Interclass-Korrelationskoeffizienten (ICC) gemessen. Fast alle HRV-Parameter zeigten eine exzellente Retest-Reliabilität (ICC >0,85). Als Kritikpunkt wurde der geringe Umfang der Stichprobe angeführt (da Silva et al. 2016).

Studien zur Prüfung der Reliabilität von Kurzzeitmessungen (5 Minuten) wurden schon mehrfach durchgeführt. Hier war durchgehend eine schlechte Zuverlässigkeit der Wiederholungsmessungen festzustellen. Die Arbeit von Cyprian und Litschmannova zeigt bei dem Untersuchungskollektiv, bestehend aus 99 jungen Teilnehmern (Alter $22 \pm 1,24$ Jahre), große Zufallsvariationen der HRV-Parameter, ungeachtet, ob die Messung sofort oder nach einigen Tagen wiederholt wurde (Cipryan und Litschmannova 2013). Die Studie von Pinna et al. mit 39 gesunden Probanden kam 2007 zu einem ähnlichen Ergebnis: Kurzzeitmessungen unterliegen

großen zufälligen Schwankungen, dabei wurde SDNN als stabilster Parameter identifiziert, LF/HF Ratio als unzuverlässigster (Pinna et al. 2007). Die Eigenschaft von SDNN als Parameter mit wenig Variabilität zwischen zwei Kurzzeitmessungen konnte von Tannus et al. bestätigt werden. Die Studie mit 67 gesunden Teilnehmern identifizierte gleichzeitig MeanRR als wenig variabel, RMSSD als stark variabel (Tannus et al. 2013). Die bisher genannten Untersuchungen beschäftigen sich nur mit gesunden Probanden. In der Arbeit von Sacre et al. sollte die Reliabilität von Kurzzeitmessungen bei 24 Diabetes-Typ-2-Patienten untersucht werden. Hier stellte sich im Ergebnis eine sehr schlechte Zuverlässigkeit heraus. Als zuverlässigster Parameter wurde der CV (Variationskoeffizient) der RR-Intervalle genannt (Sacre et al. 2012). Weiterhin wurde in einer anderen Arbeit darauf hingewiesen, dass die Zuverlässigkeit von HRV-Kurzzeitmessungen sehr unterschiedlich ist und von vielen Faktoren abhängt. Messungen in Ruhe sind zu bevorzugen, sie liefern zuverlässigere Ergebnisse als bei Neigung des Körpers oder unter pharmakologischer Stimulation. Koeffizienten sollten nur aus ähnlichen Populationen mit ähnlichen Bedingungen verglichen werden (Sandercock et al. 2005). Zusammenfassend kann man sagen, dass HRV-Kurzzeitmessungen eine schlechte Reliabilität aufweisen. Die Zuverlässigkeit von Langzeitmessungen sollte durch weitere Untersuchungen mit größeren Stichproben bestätigt werden.

5.5 Diskussion der Ergebnisse der Varianz- und Regressionsanalyse

Unsere Ergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des *Alters und Geschlechts*. Dies deckt sich nicht mit der Literatur, was am ehesten hier auf den nivellierenden Einfluss in einer Dialysepopulation zurück zu führen ist. Wie im Kapitel „Normwerte“ (Kapitel 1.3.3) beschrieben, wurde in der Arbeit von Sammito und Böckelmann ein großes Personenkollektiv untersucht, das zwischen 20-60 Jahren in Altersklassen von 10-Jahres-Abschnitten eingeteilt wurde. Für diese Vorgehensweise war unsere Stichprobe zu klein. Auch die Studie von Umetani et al. über neun Altersdekaden, angefangen vom 10. Lebensjahr, kommt zu dem Ergebnis, dass alle HRV-Parameter linear mit dem Alter abnehmen, dabei sank SDNN nur allmählich, RMSSD und pNN50 sanken am schnellsten. Niedrige HRV-Werte >65 Jahre sind mit einer erhöhten Mortalität verbunden (Umetani et al. 1998). Dieselbe Arbeit hat auch die *Geschlechtsabhängigkeit* der HRV bestätigt. Die Differenzen sind am ausgeprägtesten bei Personen <30 Jahre. Junge Männer haben höhere HRV-Werte als Frauen im gleichen Alter. Im Alter von 50 Jahren verschwinden die Unterschiede (Umetani et al. 1998). Eine Studie von Poulidakos et al. aus 2014

stellte eine Assoziation zwischen Pulsdruck und HRV bei männlichen Dialysepatienten fest. Die Stichprobe bestand aus 67 Dialysepatienten (Alter 61 ± 15 Jahre, 32 % Frauen, 37 % Diabetiker). In 2-Wochen-Intervallen wurden 5 kontinuierliche EKGs aufgezeichnet, beginnend 30 Minuten vor Start der Dialyse bis zu deren Ende. In der Zusammenfassung wurden Geschlechtsunterschiede als wichtig für die kardiale Risikobewertung eingeschätzt (Poulikakos et al. 2014). Aussagen zur Reliabilität wurden trotz der Mehrfachmessungen in der genannten Studie nicht getroffen. Eine weitere Arbeit ist zu nennen, die sich mit dem Einfluss des Alters von über 60-Jährigen beschäftigt hat. Die Studie mit 42 Personen ohne kardiovaskuläre Erkrankungen kam zu dem Ergebnis, dass die HRV im Alter abnimmt. Es wurden allerdings große Variationen festgestellt. Verwendet wurden die Spektralparameter. Die Parameter nHF und nLF (normalisierte HF und LF, die in unserer Studie nicht besprochen wurden) wurden als geeignet vorgeschlagen (Ergun et al. 2008). Eine Untersuchung aus der Gerontologie hat sich ebenfalls mit den HRV-Indices älterer Menschen beschäftigt. Bei dem Patientenkollektiv von 276 Frauen (65-101 Jahre) wurden zweistündige EKG-Aufzeichnungen vorgenommen. Die abnehmenden HRV-Parameter wurden in Assoziation mit einem erhöhten Risiko für Schwäche und Gebrechlichkeit gebracht. Als Gründe wurden der Rückgang der kardialen autonomen Kontrolle und der Verlust der Komplexität des Herzfrequenzsignals genannt (Varadhan et al. 2009).

Bezüglich der Variable *Zeit an der Dialyse* konnten in unserer Arbeit keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Die beiden Gruppen waren relativ gleich groß (20/14). Im Gegensatz dazu steht die Beobachtung, dass bei der Regressionsanalyse von allen Prädiktoren der Regressionskoeffizient von *Zeit an der Dialyse* am stärksten ausgeprägt war. Lt. Literatur ist die *Zeit an der Dialyse* eine der Determinanten, die sich auf die HRV auswirken. Die Arbeit von Tamura et al. über den Einfluss bestimmter Determinanten auf die HRV hat u.a. die folgenden Variablen als signifikant eingestuft: Alter ($p < 0,0001$), diabetische Nephropathie ($p < 0,0001$), längere Dauer der HD (12 Monate, $p = 0,0200$). Als einziger HRV-Parameter wurde SDNN verwendet (Tamura et al. 1998). Die Studie von Lerma et al. hatte das Ziel, die Auswirkungen der Dialyse zu untersuchen. Verglichen wurden die HRV-Parameter von 19 jungen, gesunden Probanden (Alter 27 ± 8) mit denen 19 junger Dialysepatienten ohne Medikamentierung (Alter 32 ± 9). Bei den Probanden wurde ein einmaliger Orthostasetest durchgeführt, bei den Dialysepatienten vor und nach der HD. Die jungen Dialysepatienten zeigten eine gut erhaltene Reaktion des autonomen Systems auf die kardiovaskulären Herausforderungen des Orthostasetests und der HD, sie hatten vor der HD sogar eine höhere sympathische

Gewichtung als die gesunden Patienten (Lerma et al. 2015). Die einjährige Zeit an der HD hat dieser Untersuchung zufolge noch keine signifikanten Veränderungen verursacht. Möglicherweise ist auch das junge Alter der Patienten für die gut erhaltene autonome Funktion verantwortlich. Betrachtet man in unserer Untersuchung die Tachogramme in Abb. 7 und Abb. 9, so zeigt sich eine deutliche autonome Reaktion auf die Dialyse, obwohl die Patienten bereits seit 25 Jahren an der HD sind. Allerdings sind beide noch recht jung (34 und 35 Jahre).

Bezüglich *Diabetes* vs. Nicht-Diabetes zeigten sicher außer beim Parameter LF/HF Ratio keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Gruppengröße war hier sehr ungleich (6/28). Im Hinblick auf die vorliegende Literatur wären deutliche Unterschiede bei allen Parametern zu erwarten gewesen. In der bereits oben angeführten Arbeit von Tamura et al. wurde die diabetische Nephropathie als signifikantes Kriterium eingestuft ($p < 0,0001$). In der Studie von Sipahioglu et al. über die Effekte von Serumelektrolyten und Bikarbonatkonzentrationsänderungen während HD auf die HRV wurde im Ergebnis festgestellt, dass die HRV-Parameter bei Diabetespatienten signifikant stärker abfallen als bei denen ohne Diabetes ($p < 0,05$). Die Studie umfasste 75 HD-Patienten (Alter $44,5 \pm 10,3$ Jahre, 53 % Frauen, 13 % Diabetiker). Es wurden 24-Stunden-EKGs aufgezeichnet. Serumelektrolyte und Bikarbonatkonzentration hatten keinen Effekt auf die HRV (Sipahioglu et al. 2012). In einer Arbeit von Chang et al. wurde der Einfluss des metabolischen Syndroms auf die HRV untersucht. Die Studienpopulation bestand aus 100 Frauen (Alter $65 \pm 12,9$ Jahre, davon 52 mit metabolischem Syndrom, 48 ohne metabolisches Syndrom). Es wurden 5-Minuten-Kurzzeitmessungen an drei Zeitpunkten der HD vorgenommen. Als Kriterium für das metabolische Syndrom wurde die Nüchtern-Plasma-Glukose bestimmt. Im Ergebnis wurde ein herausragender Effekt einer überhöhten Nüchtern-Plasma-Glukose auf die HRV festgestellt. Außerdem zeigten die Messungen, dass die HRV-Werte am Anfang der Dialyse zunächst ansteigen und in der späten Phase der Dialyse dramatisch abfallen (Chang et al. 2016). Des Weiteren hatten wir den Zusammenhang der Variablen *KHK* und *NYHA-Klassifikation* mit der HRV untersucht. In unserer Varianzanalyse gab es außer beim Parameter LF/HF Ratio während HD und LF/HF Ratio nach HD keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Gruppen waren auch hier wiederum sehr ungleich (KHK vs. Nicht-KHK=5/29, NYHA 0-II vs. NYHA III-IV=26/8). Bei Betrachtung von Tabelle 13 ist die LF/HF Ratio in unserer Untersuchung nach Ende der Dialyse abgefallen, in beiden Messreihen. Nachlassende LF/HF-Werte sprechen für einen Rückgang des Sympathikus, der Parasympathikus herrscht vor. In einer Untersuchung von Barnas et al. mit 19 Dialysepatienten wurde als Vertreter

der HRV die LF/HF Ratio betrachtet. Die Patienten wurden unterschieden in hypotonieanfällig (Alter 63 ± 3 , $n=8$) und hypotonieresistent (Alter 59 ± 5 , $n=11$). Während der Dialyse zeigten sich bei Hypotonie größere LF/HF-Werte als ohne Hypotonie (Barnas et al. 1999). Dies spricht für eine Aktivierung des Sympathikus. Auch die Arbeit von Cavalcanti et al. beschäftigte sich mit der hämodynamischen Instabilität von Patienten während der Dialyse. Das Untersuchungskollektiv bestand aus 15 hypotonieresistenten Patienten (Alter $54,9 \pm 11,2$; Monate an der Dialyse $79,9 \pm 58,8$) und 15 hypotonieanfälligen Patienten (Alter $73,6 \pm 9,1$; Monate an der Dialyse $46,2 \pm 42,2$). Die EKGs wurden während der gesamten HD aufgezeichnet. Es wurden die Spektralparameter untersucht. Im Ergebnis zeigten die stabilen Patienten während der ganzen Dialyse stärkere LF/HF-Werte als nicht-stabilen. Hohe LF/HF-Werte bedeuten hohen Sympathotonus. Die Untersucher kamen zu dem Schluss, dass eine reduzierte Effizienz der autonomen Kontrolle der kardiovaskulären Funktionen die Hauptursache für hämodynamische Instabilität bei Patienten darstellt, die zu Kollaps neigen (Cavalcanti et al. 1997). Zu dem gleichen Schluss kommen auch Rubinger et al. In der Arbeit mit 56 chronischen HD-Patienten war das LF/HF-Verhältnis, das die sympathovagale Balance repräsentiert, signifikant niedriger bei instabilen Patienten, insbesondere bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit und Diabetes mellitus (Rubinger et al. 2004). In einer Studie von Chen et al. wurden die Periphere Arterienkrankheit (engl. Peripheral artery disease, PAD) und niedrige HRV von Hämodialysepatienten in Verbindung gebracht. Die Studie sollte die Beziehung dieser beiden Parameter vor und nach HD untersuchen. Die Stichprobe bestand aus 161 Patienten (71 Männer, 90 Frauen). 30 Minuten vor und nach HD wurden 5-Minuten-EKG-Kurzzeitmessungen durchgeführt. Betrachtet wurden die Parameter der Spektralanalyse. Im Ergebnis kam es bei den Patienten ohne PAD nach der Dialyse zu einem signifikanten Anstieg der HRV-Parameter (LF/HF $p=0,033$), nicht aber bei den Patienten mit PAD, was den Zustand des beeinträchtigten sympathovagalen Gleichgewichts reflektiert (Chen et al. 2015).

5.6 Kritik und Perspektiven

Verschiedene Gründe müssen für die Unterschiede unserer Ergebnisse zur Literatur betrachtet werden. Am wichtigsten ist sicherlich, dass unsere Studie zu den wenigen gehört, die Dialysepatienten untersuchte und deshalb kaum mit Allgemeinpopulationen zu vergleichen ist. Wegen Ausschlusskriterien konnten wir nur eine kleine Stichprobe von 34 Patienten in die Analyse einbeziehen. Auch die Untersuchungsbedingungen können eine Rolle spielen. Die Messungen mussten zu

verschiedenen Dialyseschichten und Uhrzeiten erfolgen. Des Weiteren stellt sich die Frage, ob die Art der Messung geeignet war. Einerseits haben sich die Langzeitmessungen bezüglich der Reliabilität als zuverlässig erwiesen. Durch die kontinuierliche Aufzeichnung mehrstündiger EKGs während der Dialyse und darüber hinaus, ist es möglich, sich ein Bild der HRV-Veränderungen in Form von Tachogrammen zu machen. Jedoch gibt der von uns ausgelesene 3-Stundenabschnitt bezüglich des ausgegebenen Messwertes kein differenziertes Bild wieder, sondern nur einen Durchschnittswert eines längeren Zeitraumes. Es wäre zu überlegen, die Methode bei künftigen Messungen anders zu gestalten. Zum Beispiel als Kurzzeitmessungen während der Dialyse alle 15 Minuten, wie in der Arbeit von Ino-Oka et al. vorgeschlagen und praktiziert. Hier wurde das LF/HF-Verhältnis von 121 HD-Patienten während der Dialyse betrachtet. Durch die häufigen Messzeitpunkte war die Entwicklung der HRV als dynamisches Muster deutlich darstellbar (Ino-Oka et al. 2011). Die Kurzzeitmessungen sind zwar weniger zuverlässig, allerdings zur Bestimmung der Frequenzparameter zu bevorzugen, wegen der Stationarität der Zeitreihe (Task Force of The European Society of Cardiology 1996). Die Veränderungen der HRV können in einem Tachogramm zwar optisch sichtbar abgebildet, jedoch können hier keine Messwerte entnommen werden. Vorstellbar wäre für die Zukunft auch ein HRV-Monitoring, bei dem alle 15 Minuten per Knopfdruck die aktuellen HRV-Werte ausgegeben werden können. Die Entwicklung der HRV ließe sich in Echtzeit in einem Diagramm anzeigen. Erst eine solche technische Weiterentwicklung mit Echtzeitanalysen würde den Weg zur HRV-gesteuerten Dialysedurchführung eröffnen, die bisher von keiner Autorengruppe angeboten wird. Zur Gewinnung von wissenschaftlicher Evidenz bei HRV-Nutzung sind größere Stichproben mit homogenen Vergleichsgruppen unter Nutzung einer solchen Echtzeitanalyse nötig.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund und Motivation dieser Untersuchung war die IDH, die nach wie vor ein ungelöstes Problem in der Dialyse darstellt. Die HRV ist eine inzwischen etablierte Größe, die Auskunft über den Zustand des ANS gibt. Durch die kontinuierlich aufgezeichneten Langzeit-EKGs während der Dialyse und darüber hinaus wurden große Datenmengen gesammelt, mit deren Hilfe die Veränderungen der autonomen Mechanismen während des Dialysevorganges und danach genau untersucht werden konnten. Dazu wurden Methoden der deskriptiven Statistik verwendet, sowie Varianz- und Regressionsanalyse. Ein zentrales Ergebnis war der Befund einer guten intra-individuellen Mess-Stabilität im Zeitverlauf (61-89%).

Der optische Vergleich der Tachogramme von allen 34 Studienteilnehmern (Alter $56 \pm 14,4$; m/w=23/11) hinsichtlich ihrer Risikofaktoren zeigt den Zustand des ANS während und nach einer Dialysebehandlung.

Die Verteilung der Messwerte entsprach den Erwartungen. Die statistischen Tests unter Einbeziehung der Einflussfaktoren Alter, Geschlecht, Zeit an der Dialyse, Diabetes, KHK und NYHA-Einstufung zeigte Unterschiede zur Literatur am ehesten wegen der hier exklusiv untersuchten Dialysepopulation. Auch stellt sich die Frage, ob die Methode der Langzeitmessung für die Fragestellung geeignet war. Wir schlagen häufige Kurzzeitmessungen (z.B. alle 15 min) anstelle eines dreistündigen Gesamtwertes vor. Kurzzeitmessungen haben zwar eine schlechtere Reliabilität, sind aber bei der Bestimmung der Frequenzparameter zu bevorzugen, wegen Artefaktfreiheit und der Stationarität der Zeitreihe. Das LF/HF-Verhältnis wird in vielen Arbeiten als Indikator für die sympatho-vagale Balance gesehen. Von den Zeitbereichsparametern weist die SDNN eine geringe Variabilität auf und wäre möglicherweise ebenfalls für Kurzzeitmessungen geeignet. Wir empfehlen, dies weiter zu untersuchen.

Die HRV kann sehr sensibel Auskunft über die autonomen Mechanismen im Körper geben. Ihr Nachteil besteht darin, dass ihre Anwendung nicht für alle Personengruppen geeignet ist. Ihre korrekte Messung setzt einen Sinusrhythmus voraus, der bei Patienten mit bestimmten Herzrhythmusstörungen (z.B. VHF) nicht gegeben ist.

7 Literaturverzeichnis

Acanfora D, Trojano L, Gheorghide M, Picone C, Papa A, Furgi G, Giuliano F, Maestri R, Rengo F (2002) A randomized, double-blind comparison of 10 and 20 mg lercanidipine in patients with stable effort angina: effects on myocardial ischemia and heart rate variability. *American journal of therapeutics* 9: 444–453.

Agar JWM (2015) Personal viewpoint: Limiting maximum ultrafiltration rate as a potential new measure of dialysis adequacy. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis*.

Agarwal R (2012) How can we prevent intradialytic hypotension? *Current opinion in nephrology and hypertension* 21: 593–599.

Aubert AE, Verheyden B, Beckers F, Kesteloot H (2009) Effect of 35 years beta-adrenergic blockade therapy on autonomic cardiovascular modulation. A case study. *Acta clinica Belgica* 64: 505–512.

Azar AT (2008) Biofeedback systems and adaptive control hemodialysis treatment. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation: an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia* 19: 895–903.

Barnas MG, Boer WH, Koomans HA (1999) Hemodynamic patterns and spectral analysis of heart rate variability during dialysis hypotension. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 10: 2577–2584.

Barth C, Boer W, Garzoni D, Kuenzi T, Ries W, Schaefer R, Schneditz D, Tsobanelis T, van der Sande F, Wojke R, Schilling H, Passlick-Deetjen J (2003) Characteristics of hypotension-prone haemodialysis patients: is there a critical relative blood volume? *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 18: 1353–1360.

Beladi Mousavi SS, Tamadon MR (2014) Vasopressin and prevention of hypotension during hemodialysis. *Iranian Red Crescent medical journal* 16: e20219.

Beladi-Mousavi SS, Beladi-Mousavi M, Hayati F, Talebzadeh M (2012) Effect of intranasal DDAVP in prevention of hypotension during hemodialysis. *Nefrologia: publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia* 32: 89–93.

Berntson GG, Bigger JT, JR, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, Nagaraja HN, Porges SW, Saul JP, Stone PH, van der Molen MW (1997) Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology* 34: 623–648.

BioSign GmbH (2017)

www.biosign.de/download_HRVScanner/Infos%20Mega%20Faros.pdf (17.10.2017).

Bradshaw W, Ockerby C, Bennett PN (2015) Intradialytic Hypotension Prevention and Management Knowledge and Practices: Results from a Survey of Australian and New Zealand Nephrology Nurses. *Nephrology nursing journal: journal of the American Nephrology Nurses' Association* 42: 155.

Breuch G, Servos W (2010) *Dialyse für Einsteiger*. 2. Aufl. Elsevier Urban & Fischer, München.

Cavalcanti S, Chiari L, Severi S, Avanzolini G, Enzmann G, Lamberti C (1996) Parametric analysis of heart rate variability during hemodialysis. *International journal of bio-medical computing* 42: 215–224.

Cavalcanti S, Severi S, Chiari L, Avanzolini G, Enzmann G, Bianco G, Panzetta G (1997) Autonomic nervous function during haemodialysis assessed by spectral

analysis of heart-rate variability. *Clinical science* (London, England: 1979) 92: 351–359.

Chan CT, Chertow GM, Daugirdas JT, Greene TH, Kotanko P, Larive B, Pierratos A, Stokes JB (2014) Effects of daily hemodialysis on heart rate variability: results from the Frequent Hemodialysis Network (FHN) Daily Trial. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 29: 168–178.

Chan CT, Levin NW, Chertow GM, Larive B, Schulman G, Kotanko P (2010) Determinants of cardiac autonomic dysfunction in ESRD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 5: 1821–1827.

Chandra P, Sands RL, Gillespie BW, Levin NW, Kotanko P, Kiser M, Finkelstein F, Hinderliter A, Pop-Busui R, Rajagopalan S, Saran R (2012) Predictors of heart rate variability and its prognostic significance in chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 27: 700–709.

Chang Y-M, Shiao C-C, Huang Y-T, Chen I-L, Yang C-L, Leu S-C, Su H-L, Kao J-L, Tsai S-C, Jhen R-N, Uen C-C (2016) Impact of metabolic syndrome and its components on heart rate variability during hemodialysis: a cross-sectional study. *Cardiovascular diabetology* 15: 16.

Chen I-J, Chang M-Y, Chiao S-L, Chen J-L, Yu C-C, Yang S-H, Liu J-M, Hung C-C, Yang R-C, Chang H-C, Hsu C-H, Fang J-T (2012) Korean red ginseng improves blood pressure stability in patients with intradialytic hypotension. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM* 2012: 595271.

Chen S-C, Chen C-F, Huang J-C, Lee M-Y, Chen J-H, Chang J-M, Hwang S-J, Chen H-C (2015) Link between Peripheral Artery Disease and Heart Rate Variability in Hemodialysis Patients. *PloS one* 10: e0120459.

Chesterton LJ, Selby NM, Burton JO, Fialova J, Chan C, McIntyre CW (2010) Categorization of the hemodynamic response to hemodialysis: the importance of baroreflex sensitivity. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis* 14: 18–28.

Christensen JH (2012) Cardiac autonomic dysfunction in hemodialysis patients assessed by heart rate variability. *Minerva Urol Nefrol* 64: 191–198.

Cipryan L, Litschmannova M (2013) Intra-day and inter-day reliability of heart rate variability measurement. *Journal of sports sciences* 31: 150–158.

Clyne N, Hellberg M, Kouidi E, Deligiannis A, Hoglund P (2016) Relationship between declining glomerular filtration rate and measures of cardiac and vascular autonomic neuropathy. *Nephrology (Carlton, Vic.)* 21: 1047–1055.

Cornelissen VA, Vanhaecke J, Aubert AE, Fagard RH (2012) Heart rate variability after heart transplantation: a 10-year longitudinal follow-up study. *Journal of cardiology* 59: 220–224.

Cruz DN, Mahnensmith RL, Brickel HM, Perazella MA (1998) Midodrine is effective and safe therapy for intradialytic hypotension over 8 months of follow-up. *Clinical nephrology* 50: 101–107.

Cruz DN, Mahnensmith RL, Brickel HM, Perazella MA (1999) Midodrine and cool dialysate are effective therapies for symptomatic intradialytic hypotension. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 33: 920–926.

- da Silva DM, Macedo MC, Lemos LB, Vieira FC, Piropo US, Andrade HB, Wessel N, Pereira R (2016) Reliability analysis of the heart autonomic control parameters during hemodialysis sessions. *Biomedizinische Technik. Biomedical engineering* 61: 623–630.
- Dasselaar JJ, van der Sande, Frank M, Franssen CFM (2012) Critical evaluation of blood volume measurements during hemodialysis. *Blood purification* 33: 177–182.
- Davenport A (2009) Can advances in hemodialysis machine technology prevent intradialytic hypotension? *Seminars in dialysis* 22: 231–236.
- Davenport A (2011) Using dialysis machine technology to reduce intradialytic hypotension. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis* 15 Suppl 1: 42.
- Davenport A (2014) What are the causes of the ill effects of chronic hemodialysis? Balancing risks: blood pressure targets, intradialytic hypotension, and ischemic brain injury. *Seminars in dialysis* 27: 13–15.
- Deligiannis A, Kouidi E, Tourkantonis A (1999) Effects of physical training on heart rate variability in patients on hemodialysis. *The American journal of cardiology* 84: 197–202.
- Eller-Berndl D (2010) *Herzratenvariabilität*. 1. Aufl. Verl.-Haus der Ärzte, Wien.
- Ergun U, Demirci M, Nurlu G, Komurcu F (2008) Power spectral analysis of heart rate variability: normal values of subjects over 60 years old. *The International journal of neuroscience* 118: 1165–1173.
- Ferrario M, Moissl U, Garzotto F, Cruz DN, Clementi A, Brendolan A, Tetta C, Gatti E, Signorini MG, Cerutti S, Ronco C (2014) Effects of fluid overload on heart rate variability in chronic kidney disease patients on hemodialysis. *BMC nephrology* 15: 26.
- Ferrario M, Moissl U, Garzotto F, Cruz DN, Tetta C, Signorini MG, Ronco C, Grassmann A, Cerutti S, Guzzetti S (2015) The forgotten role of central volume in low frequency oscillations of heart rate variability. *PloS one* 10: e0120167.
- Ferrario M, Moissl U, Garzotto F, Signorini MG, Cruz D, Tetta C, Ronco C, Gatti E, Cerutti S (2010) Study of the autonomic response in hemodialysis patients with different fluid overload levels. *Conference proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference 2010*: 3796–3799.
- Ferrario M, Raimann JG, Thijssen S, Signorini MG, Kruse A, Diaz-Buxo JA, Cerutti S, Levin NW, Kotanko P (2011) Effects of dialysate glucose concentration on heart rate variability in chronic hemodialysis patients: results of a prospective randomized trial. *Kidney & blood pressure research* 34: 334–343.
- Flythe JE, Brookhart MA (2014) Fluid management: the challenge of defining standards of care. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 9: 2033–2035.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ (1998) Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 32: S112-9.
- Fukuta H, Hayano J, Ishihara S, Sakata S, Mukai S, Ohte N, Ojika K, Yagi K, Matsumoto H, Sohmiya S, Kimura G (2003) Prognostic value of heart rate variability in patients with end-stage renal disease on chronic haemodialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 18: 318–325.

Galetta F, Cupisti A, Franzoni F, Morelli E, Caprioli R, Rindi P, Barsotti G (2001) Changes in heart rate variability in chronic uremic patients during ultrafiltration and hemodialysis. *Blood purification* 19: 395–400.

Gemeinsamer Bundesausschuss w-b (2016): Entwicklung eines sektorenübergreifenden Qualitätssicherungsverfahrens zur Nierenersatztherapie bei chronischem Nierenversagen. www.g-ba.de/downloads/39-261-2542/2016-03-17_Abnahme-Bericht-AQUA_Nierenersatztherapie.pdf (17.03.2016).

Genovesi S, Bracchi O, Fabbrini P, Luisetto E, Vigano MR, Lucini D, Malacarne M, Stella A, Pagani M (2007) Differences in heart rate variability during haemodialysis and haemofiltration. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 22: 2256–2262.

Ghaffar U, Easom AK (2015) A quality improvement project: Strategies to reduce intradialytic hypotension in hemodialysis patients. *Nephrology news & issues* 29: 30.

Giordano M, Manzella D, Paolisso G, Caliendo A, Varricchio M, Giordano C (2001) Differences in heart rate variability parameters during the post-dialytic period in type II diabetic and non-diabetic ESRD patients. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 16: 566–573.

Guarnieri G (2015) Carnitine in maintenance hemodialysis patients. *Journal of renal nutrition: the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 25: 169–175.

Hernando D, Sornmo L, Sandberg F, Laguna P, Llamedo M, Bailon R (2015) Identification of patients prone to hypotension during hemodialysis based on the analysis of cardiovascular signals. *Medical engineering & physics* 37: 1156–1161.

Hickstein H (2006) Optimierung der Hämodialyse durch Einsatz von Fuzzy-Logik zur Vermeidung symptomatischer Blutdruckabfälle. Habilitation.

Hoeben H, Abu-Alfa AK, Mahnensmith R, Perazella MA (2002) Hemodynamics in patients with intradialytic hypotension treated with cool dialysate or midodrine. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 39: 102–107.

Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E (2005) Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Zeitschrift für Kardiologie* 94: 488–509.

Huang J-C, Chen C-F, Chang C-C, Chen S-C, Hsieh M-C, Hsieh Y-P, Chen H-C (2017) Effects of stroke on changes in heart rate variability during hemodialysis. *BMC nephrology* 18: 90.

Ino-Oka E, Urae J, Sekino M, Satoh M, Takeuchi K, Sekino H, Ohtaki Y, Inooka H (2011) Blood pressure and sympathetic nerve tone relation during hemodialysis may reflect cardiovascular dysfunction. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 50: 2741–2748.

Kaufman ES, Bosner MS, Bigger JT, JR, Stein PK, Kleiger RE, Rolnitzky LM, Steinman RC, Fleiss JL (1993) Effects of digoxin and enalapril on heart period variability and response to head-up tilt in normal subjects. *The American journal of cardiology* 72: 95–99.

(2015) KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 66: 884–930.

- Kistler B, Benner D, Burgess M, Stasios M, Kalantar-Zadeh K, Wilund KR (2014) To eat or not to eat-international experiences with eating during hemodialysis treatment. *Journal of renal nutrition: the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 24: 349–352.
- Kooman J, Basci A, Pizzarelli F, Canaud B, Haage P, Fouque D, Konner K, Martin-Malo A, Pedrini L, Tattersall J, Tordoir J, Vennegoor M, Wanner C, ter Wee P, Vanholder R (2007) EBP guideline on haemodynamic instability. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 22 Suppl 2: 44.
- Kudoh Y, Aoyama S, Torii T, Chen Q, Nagahara D, Sakata H, Nozawa A (2013) Hemodynamic stabilizing effects of L-carnitine in chronic hemodialysis patients. *Cardiorenal medicine* 3: 200–207.
- Kurata C, Uehara A, Ishikawa A (2004) Improvement of cardiac sympathetic innervation by renal transplantation. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine* 45: 1114–1120.
- Ledebo I, Lameire N, Charra B, Locatelli F, Kooistra M, Kessler M, Jacobs C (2000) Improving the outcome of dialysis--opinion vs scientific evidence. Report on the Dialysis Opinion Symposium at the ERA-EDTA Congress, 6 September 1999, Madrid. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 15: 1310–1316.
- Lerma C, Gonzalez H, Perez-Grovas H, Jose MV, Infante O (2015) Preserved autonomic heart rate modulation in chronic renal failure patients in response to hemodialysis and orthostatism. *Clinical and experimental nephrology* 19: 309–318.
- Leung KCW, Quinn RR, Ravani P, MacRae JM (2014) Ultrafiltration biofeedback guided by blood volume monitoring to reduce intradialytic hypotensive episodes in hemodialysis: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 15: 483.
- Locatelli F, Buoncristiani U, Canaud B, Kohler H, Petitclerc T, Zucchelli P (2005) Haemodialysis with on-line monitoring equipment: tools or toys? *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 20: 22–33.
- Lohninger A (2017) Herzratenvariabilität: Das HRV-Praxis-Lehrbuch. 1. Auflage Facultas, Wien.
- Longenecker JC, Zubaid M, Johny KV, Attia AI, Ali J, Rashed W, Suresh CG, Omar M (2009) Association of low heart rate variability with atherosclerotic cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Medical principles and practice: international journal of the Kuwait University, Health Science Centre* 18: 85–92.
- Madero M, Sarnak MJ (2011) Does hemodialysis hurt the brain? *Seminars in dialysis* 24: 266–268.
- Meredith DJ, Pugh CW, Sutherland S, Tarassenko L, Birks J (2015) The relationship between symptoms and blood pressure during maintenance hemodialysis. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis*.
- Micklos L (2013) Does blood volume monitor use decrease episodes of intradialytic hypotension in chronic hemodialysis treatments? *Nephrology nursing journal: journal of the American Nephrology Nurses' Association* 40: 447–450.
- Mohebbi M, Ghassemian H (2012) Prediction of paroxysmal atrial fibrillation based on non-linear analysis and spectrum and bispectrum features of the heart rate variability signal. *Computer methods and programs in biomedicine* 105: 40–49.

Mylonopoulou M, Tentolouris N, Antonopoulos S, Mikros S, Katsaros K, Melidonis A, Sevastos N, Katsilambros N (2010) Heart rate variability in advanced chronic kidney disease with or without diabetes: midterm effects of the initiation of chronic haemodialysis therapy. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 25: 3749–3754.

Nalesso F, Ferrario M, Moissl U, Brendolan A, Zanella M, Cruz DN, Basso F, Floris M, Clementi A, Garzotto F, Tetta C, Signorini MG, Cerrutti S, Ronco C (2011) Body composition and heart rate variability to achieve dry weight and tolerance. *Contributions to nephrology* 171: 181–186.

Nishimura M, Tokoro T, Nishida M, Hashimoto T, Kobayashi H, Yamazaki S, Imai R, Okino K, Iwamoto N, Takahashi H, Ono T (2010) Sympathetic overactivity and sudden cardiac death among hemodialysis patients with left ventricular hypertrophy. *International journal of cardiology* 142: 80–86.

Nunan D, Sandercock GRH, Brodie DA (2010) A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. *Pacing and clinical electrophysiology: PACE* 33: 1407–1417.

Oikawa K, Ishihara R, Maeda T, Yamaguchi K, Koike A, Kawaguchi H, Tabata Y, Murotani N, Itoh H (2009) Prognostic value of heart rate variability in patients with renal failure on hemodialysis. *International journal of cardiology* 131: 370–377.

Okano Y, Tamura K, Kuji T, Masuda S, Tochikubo O, Umemura S (2009) Effects of angiotensin II receptor blockers on relationships between 24-hour blood pressure, autonomic function, and health-related QOL. *Clinical and experimental hypertension (New York, N.Y.: 1993)* 31: 250–258.

Pape H-C, Kurtz, Armin, Silbernagl, Stefan, Klinker R, Brenner B, Silbernagl S (Hrsg. 2014) *Physiologie*. 7., vollst. überarb. und erw. Aufl. Georg Thieme Verlag KG, s.l.

Pelosi G, Emdin M, Carpeggiani C, Morales MA, Piacenti M, Dattolo P, Cerrai T, Macerata A, L'abbate A, Maggiore Q (1999) Impaired sympathetic response before intradialytic hypotension: a study based on spectral analysis of heart rate and pressure variability. *Clinical science (London, England: 1979)* 96: 23–31.

Pinna GD, Maestri R, Torunski A, Danilowicz-Szymanowicz L, Szwoch M, La Rovere MT, Raczak G (2007) Heart rate variability measures: a fresh look at reliability. *Clinical science (London, England: 1979)* 113: 131–140.

Poulikakos D, Malik M, Banerjee D (2014) Sex-dependent association between heart rate variability and pulse pressure in haemodialysis patients. *Nephron. Clinical practice* 128: 361–366.

Reboredo MdM, Pinheiro BdV, Neder JA, Avila MPW, Araujo E Ribeiro MLdB, Mendonca AF de, Mello MV de, Bainha ACC, Dondici Filho J, Paula RB de (2010) Effects of aerobic training during hemodialysis on heart rate variability and left ventricular function in end-stage renal disease patients. *Jornal brasileiro de nefrologia: 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia* 32: 367–373.

Rocha A, Sousa C, Teles P, Coelho A, Xavier E (2015) Frequency of intradialytic hypotensive episodes: old problem, new insights. *Journal of the American Society of Hypertension: JASH*.

Rubinger D, Revis N, Pollak A, Luria MH, Sapoznikov D (2004) Predictors of haemodynamic instability and heart rate variability during haemodialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 19: 2053–2060.

- Rubinger D, Sapoznikov D, Pollak A, Popovtzer MM, Luria MH (1999) Heart rate variability during chronic hemodialysis and after renal transplantation: studies in patients without and with systemic amyloidosis. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 10: 1972–1981.
- Sacre JW, Jellis CL, Marwick TH, Coombes JS (2012) Reliability of heart rate variability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association* 29: e33-40.
- Sammito S, Bockelmann I (2016) Reference values for time- and frequency-domain heart rate variability measures. *Heart rhythm* 13: 1309–1316.
- Sandberg F, Bailon R, Hernando D, Laguna P, Martinez JP, Solem K, Sornmo L (2014) Prediction of hypotension in hemodialysis patients. *Physiological measurement* 35: 1885–1898.
- Sandercock GRH, Bromley PD, Brodie DA (2005) The reliability of short-term measurements of heart rate variability. *International journal of cardiology* 103: 238–247.
- Santos SFF, Peixoto AJ, Perazella MA (2012) How should we manage adverse intradialytic blood pressure changes? *Advances in chronic kidney disease* 19: 158–165.
- Schmidt R, Roehrer O, Hickstein H, Korth S (2001) Prevention of haemodialysis-induced hypotension by biofeedback control of ultrafiltration and infusion. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 16: 595–603.
- Severi S, Cavalcanti S, Avanzolini G (1997) Heart rate variability spectral indices for haemodynamic classification of haemodialysis patients. *Physiological measurement* 18: 339–353.
- Shaffer F, McCraty R, Zerr CL (2014) A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Frontiers in psychology* 5: 1040.
- Singh RG, Singh S, Rathore SS, Choudhary TA (2015) Spectrum of intradialytic complications during hemodialysis and its management: a single-center experience. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation: an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia* 26: 168–172.
- Sipahioglu MH, Kocyigit I, Unal A, Karakurt M, Celik A, Tokgoz B, Oymak O, Utas C (2012) Effect of serum electrolyte and bicarbonate concentration changes during hemodialysis sessions on heart rate variability. *Journal of nephrology* 25: 1067–1074.
- Sornmo L, Sandberg F, Gil E, Solem K (2012) Noninvasive techniques for prevention of intradialytic hypotension. *IEEE Rev Biomed Eng* 5: 45–59.
- Suzuki M, Hiroshi T, Aoyama T, Tanaka M, Ishii H, Kishihara M, Iizuka N, Murohara T, Hayano J (2012) Nonlinear measures of heart rate variability and mortality risk in hemodialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 7: 1454–1460.
- Tamura K, Tsuji H, Nishiue T, Yajima I, Higashi T, Iwasaka T (1998) Determinants of heart rate variability in chronic hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 31: 602–606.
- Tannus LRM, Sperandei S, Montenegro Junior RM, Carvalho VR, Pedrosa HC, Felix MT, Canani L, Zucatti ATN, Oliveira DHA de, Rea RR, Gomes MdB (2013) Reproducibility of methods used for the assessment of autonomous nervous system's function. *Autonomic neuroscience: basic & clinical* 177: 275–279.

Tarvainen MP, Niskanen J-P, Lipponen JA, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA (2014) Kubios HRV--heart rate variability analysis software. *Comput Methods Programs Biomed* 113: 210–220.

Task Force of The European Society of Cardiology (1996) Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *European heart journal* 17: 354–381.

Tayebi Khosroshahi H, Habibi Asl B, Habibzadeh A, Chaichi P, Ghanbarpour A, Hossein Badie A (2013) Comparison of vitamin e and L-carnitine, separately or in combination in patients with intradialytic complications. *Nephro-urology monthly* 5: 862–865.

Tory K, Suveges Z, Horvath E, Bokor E, Sallay P, Berta K, Szabo A, Tulassay T, Reusz GS (2003) Autonomic dysfunction in uremia assessed by heart rate variability. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 18: 1167–1171.

Tsuji H, Venditti FJ, JR, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D (1996) Determinants of heart rate variability. *Journal of the American College of Cardiology* 28: 1539–1546.

Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M (1998) Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *Journal of the American College of Cardiology* 31: 593–601.

Varadhan R, Chaves PHM, Lipsitz LA, Stein PK, Tian J, Windham BG, Berger RD, Fried LP (2009) Frailty and impaired cardiac autonomic control: new insights from principal components aggregation of traditional heart rate variability indices. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 64: 682–687.

Wei C-Y, Chung T-C, Wu S-C, Chung C-F, Wu W-P (2011) The subjective sleep quality and heart rate variability in hemodialysis patients. *Renal failure* 33: 109–117.

Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG (1978) Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *The Medical journal of Australia* 2: 52–53.

(2013) World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 310: 2191–2194.

Yamamoto K, Kobayashi N, Kutsuna T, Ishii A, Matsumoto T, Hara M, Aiba N, Tabata M, Takahira N, Masuda T (2012) Excessive fall of blood pressure during maintenance hemodialysis in patients with chronic renal failure is induced by vascular malfunction and imbalance of autonomic nervous activity. *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* 16: 219–225.

Yamanaka N, Aoyama T, Ikeda N, Higashihara M, Kamata K (2005) Characteristics of heart rate variability entropy and blood pressure during hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis* 9: 303–308.

Yang Y-W, Wu C-H, Tsai M-K, Kuo T-BJ, Yang CCH, Lee P-H (2010) Heart rate variability during hemodialysis and following renal transplantation. *Transplantation proceedings* 42: 1637–1640.

Yildiz A, Sever MS, Demirel S, Akkaya V, Turk S, Turkmen A, Ecder T, Ark E (1998) Improvement of uremic autonomic dysfunction after renal transplantation: a heart rate variability study. *Nephron* 80: 57–60.

Zhang J, Wang N (2014) Prognostic significance and therapeutic option of heart rate variability in chronic kidney disease. *International urology and nephrology* 46: 19–25.

8 Thesen

1. Die Darstellung von Tachogrammen vor dem Hintergrund bestehender Risikofaktoren kann helfen, den Zustand des Autonomen Nervensystems des Patienten einzuschätzen. Eine statistisch exakte Analyse ist damit nicht möglich.
2. Unsere Messwerte entsprachen im Durchschnitt unseren Erwartungen. Es gab jedoch einige Ausreißer und Extremwerte. Alle HRV-Parameter sind nach der Dialyse abgefallen, was auf eine reduzierte autonome Funktion durch die Belastung des Dialysevorganges hindeutet.
3. Der Vergleich von Messreihe 1 und 2 ergab keine signifikanten Unterschiede, was auf die Zuverlässigkeit der Messmethode schließen lässt. Auch bei Durchsicht der Literatur weisen Langzeitmessungen im Vergleich zu Kurzzeitmessungen eine höhere Reliabilität auf.
4. Die Zeit an der Dialyse ist ein Faktor, der die HRV nachteilig beeinflusst. Junge Patienten können trotzdem eine gut erhaltene autonome Funktion haben, auch wenn sie schon viele Jahre an der Dialyse sind.
5. Die Varianzanalyse der verschiedenen Ausprägungen der Faktoren Alter, Geschlecht, Zeit an der Dialyse, Diabetes, KHK und NYHA-Einstufung ergab kaum signifikante Unterschiede. Nur der HRV-Parameter *LH/FH-Ratio* tritt dreimal in Erscheinung: i.V.m. Diabetes (*LF/HF Ratio nach HD* $p=0,023$), i.V.m. NYHA-Einstufung (*LF/HF Ratio während HD* $p=0,010$; *LF/HF Ratio nach HD* $p=0,009$).
6. Bei der Regressionsanalyse ging es um die Frage, welcher Faktor die stärkste Auswirkung auf die HRV hat. In unserer Studie ließ sich bei keinem Faktor ein signifikanter Zusammenhang zeigen. Es fällt jedoch auf, dass der Regressionskoeffizient B in 6 von 8 Fällen bei *Zeit an der Dialyse* am stärksten ausgeprägt war. Für die unabhängigen Variablen *Diabetes* und *Geschlecht* traf dies einmal zu.

7. Für künftige Untersuchungen sind größere Stichproben und homogenere Vergleichsgruppen wünschenswert. Wir schlagen häufige Kurzzeitmessungen (z.B. alle 15 Minuten) während des Dialysevorganges vor. Hierfür könnte das LF/HF-Verhältnis ein geeigneter Parameter sein, da bei den Spektralparametern Kurzzeitmessungen zu bevorzugen sind und dieser Parameter die sympathovagale Balance widerspiegelt. Auch SDNN könnte geeignet sein.

Lebenslauf

Personalien

Name	Kerstin Deußing
Anschrift	Ortswiesenweg 1, 73667 Kaisersbach
Kontakt	kerstin.deussing@gmx.de
Geburtsdatum, -ort	28.11.1969, Friedrichroda (Thüringen)
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

Schulbildung

08/1976 – 07/1986	Polytechnische Oberschule Gotha
08/1986 – 07/1988	Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife

Beruflicher Werdegang

09/1988 – 06/1991	Industriekaufrau bei Phoenix Thüringen
11/1991 – 09/2009	Sozialversicherungsfachangestellte bei der Deutschen BKK in Stuttgart
ab 08/2017	Assistenzärztin in der Geriatrischen Reha-Klinik Bethel Welzheim

Akademischer Werdegang

10/2009 – 05/2017	Studium der Humanmedizin Universität Leipzig
08/2011	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2014	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
05/2017	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
05/2015 – 11/2017	Dissertation

Praktisches Jahr

11/2015 – 03/2016	1. Terial: Allgemeinmedizin in einer Hausarztpraxis in Leipzig
03/2016 – 06/2016	2. Terial: Innere Medizin im Parkklinikum Leipzig (Akutgeriatrie, Pulmologie, Gastroenterologie, Kardiologie)
06/2016 – 10/2016	3. Terial: Chirurgie im Parkklinikum Leipzig (Unfallchirurgie, Gefäßchirurgie, Viszeralchirurgie)

Kaisersbach, den 11.01.18

Kerstin Deußing

Selbständigkeitserklärung

Ich, Kerstin Deußing, geboren am 28.11.69 in Friedrichroda, erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Abbildungen sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Kaisersbach, den 11.01.18

Kerstin Deußing

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich, Kerstin Deußing, versichere, dass ich keine früheren Promotionsversuche mit dieser oder einer anderen Dissertation unternommen habe.

Kaisersbach, den 11.01.18

Kerstin Deußing

Danksagung

Ich bedanke mich bei allen Menschen, die mir den Weg geebnet haben, damit ich dieses Projekt verwirklichen konnte.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Herrn Prof. Dr. med. Joachim Beige, der mich stets mit Geduld und konstruktiver Kritik angeleitet hat. Ich bedanke mich bei Herrn Dr.med. Tobias Marcello, der mir zu Beginn geholfen hat, einen Einstieg in die Thematik zu finden, bei Klemens Birnbaum für die technische Unterstützung sowie beim ärztlichen und pflegerischen Team des KfH Leipzig, die mir einen reibungslosen Ablauf der Datenerhebung ermöglichten.

Ich danke meiner Familie für die Unterstützung und nicht zuletzt meinem Freund Hannes für die Zeit, in der er auf mich verzichten musste.