

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

**Parameter zur Diagnostik des Malnutrition- Inflammation-
Atherosklerose (MIA)- Syndroms bei Hämodialysepatienten
und ihre Bedeutung als Mortalitätsprädiktoren**

Habilitation

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med. habil.

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

von : Dr. med. Roman Fiedler

geb. am : 25. Februar 1968 **in :** Heilbad Heiligenstadt

Gutachter :

1. Prof. Dr. med. habil. Lars Christian Rump, Düsseldorf
2. Prof. Dr. med. habil. Christoph Wanner, Würzburg

Tag der Vorlesung: 24.06.2014

Tag der Verteidigung: 15.07.2014

REFERAT UND BIBLIOGRAPHISCHE BESCHREIBUNG

In den vergangenen Jahren hat der Ernährungszustand von Dialysepatienten erheblich an Bedeutung gewonnen. Das ist auf die verifizierte Quervernetzung des Ernährungsstatus zur chronischen Inflammation bei urämischen Patienten zurückzuführen. Untersuchungen zu dieser Verknüpfung haben gezeigt, dass bei Mangelernährung ein erhöhtes Risiko für Atherosklerose sowie kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität besteht. Es wurde deshalb als Terminus für diesen Komplex das Malnutrition-Inflammation- Atherosklerose (MIA)- Syndrom definiert.

Diese Arbeit sollte verschiedene klinische, paraklinische und technisch bestimmbare Ernährungsparameter hinsichtlich ihrer diagnostischen Wertigkeit für die Verifizierung des MIA- Syndroms und ihrer Aussagekraft für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Vorliegen eines MIA- Syndroms prüfen.

Insbesondere die klinischen Untersuchungsscores (MIS, SGA, NRS) waren zur Bestätigung des MIA- Syndroms (bei 17 % der Patienten) und als Mortalitätsprädiktoren (2.2 – 2.8fach erhöhtes Sterblichkeitsrisiko für Patienten mit MIA- Syndrom) am besten geeignet. Erniedrigte Serumspiegel von Präalbumin (≤ 20 mg/dl) und Albumin (≤ 35 g/l) sowie ein reduzierter bioelektrischer Phasenwinkel ($\leq 4.5^\circ$) waren nicht nur Ausdruck einer Malnutrition, sondern auch mit einer gesteigerten Inflammation verbunden.

Die regelmäßige Untersuchung des Ernährungsstatus durch kombinierte Bestimmung eines Ernährungsscores und des bioelektrischen Phasenwinkels mit laborchemischen Ernährungsparametern ist die erste wesentliche Konsequenz, um Risikopatienten zu identifizieren. Weitere Strategien (anti-inflammatorisch, nutritiv) müssen auf ihre Validität untersucht werden, um das MIA- Syndrom zu verhindern.

Dr. med. Fiedler, Roman: Parameter zur Diagnostik des Malnutrition-Inflammation- Atherosklerose (MIA)- Syndroms bei Hämodialysepatienten und ihre Bedeutung als Mortalitätsprädiktoren. Halle, Univ., Med. Fak., Habil., 103 Seiten, 2014.

INHALTSVERZEICHNIS

	<i>Seite</i>	
1	EINLEITUNG	
	Das Malnutrition- Inflammation- Atherosklerose (MIA)- Syndrom bei Dialysepatienten	7
1.1	Definition und Ursachen	9
1.2	Diagnostische Verfahren	11
1.2.1	Klinische Parameter und Scores	12
1.2.2	Paraklinische Laborparameter	17
1.2.3	Technische Hilfsmittel	18
1.3	Folgen für den Dialysepatienten	22
1.4	Therapeutische Optionen	26
1.5	Zielstellung	30
2	PATIENTEN UND METHODIK	32
2.1	Methodik der klinischen Untersuchung	32
2.2	Charakteristik des Patientengutes	36
2.2.1	Geschlecht, Alter, Dialysedauer und Diabetes mellitus	36
2.2.2	Renale Grunderkrankung	38
2.2.3	Therapeutische Interventionen	38
2.2.4	Klinische Ereignisse	42
2.3	Statistische Auswertung	44
3	ERGEBNISSE	46
3.1	Klinische Untersuchungsscores	46
3.1.1	BMI	46
3.1.2	SGA- Score	48
3.1.3	ESPEN- Score	49
3.1.4	MIS	50

	<i>Seite</i>
3.2 Laborchemische Marker	51
3.2.1 Albumin	51
3.2.2 Präalbumin	53
3.2.3 Transferrin	55
3.2.4 CRP	56
3.2.5 25-OH-Vitamin D ₃	58
3.2.6 Sonstige Laborparameter	59
3.3 Bioelektrische Impedanzmessung	61
3.3.1 Phasenwinkel	61
3.3.2 Verhältnis der extrazellulären Masse zur Körperzellmasse	62
3.3.3 Weitere Analytik der Körperzusammensetzung	62
3.4 Wertigkeit der einzelnen Parameter bezüglich der Mortalitätsprädiktion	65
3.5 Korrelationsanalysen zwischen den untersuchten Parametern	66
4 DISKUSSION	71
4.1 Prävalenz des MIA- Syndroms	71
4.2 Diagnostische Verfahren	73
4.3 Mortalität und Mortalitätsprädiktion	77
5 SCHLUSSFOLGERUNGEN	81
6 ZUSAMMENFASSUNG	83
7 LITERATURVERZEICHNIS	85
8 THESEN	97

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
ADMA	Asymmetrisches Dimethylarginin
AGE	Advanced Glycation Endproducts
BIA	bioelektrische Impedanzanalyse
BCM	Body Cell Mass, Körperzellmasse
BCM %	prozentuale Körperzellmasse am Körpergewicht
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CRP	C-reaktives Protein
DEXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
ECM	Extracellular Mass, extrazelluläre Masse
ECM/BCM	Quotient aus ECM und BCM
EBPG	European Best Practice Guidelines
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
F	Frauen (♀)
FM	Fat Mass, wasserfreie Fettmasse
Fett %	prozentuale Fettmasse am Körpergewicht
HCO ₃ ⁻	Konzentration der Bikarbonat- Ionen [mmol/l]
HD	Hämodialyse
HDL	High Density Lipoproteins
HDP	Hämodialyseprodukt (Dialysefrequenz x Dialysedauer)
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule- 1
IFN γ	Interferon γ (Gamma)
Ig	Immunglobulin
IGF	Insulin-like Growth Factor
IL	Interleukin
KfH	Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V.
KG	Körpergewicht
KL	Körperlänge
Kt/V	Harnstoffelimination
Kt/V _{sp}	Harnstoffelimination (single pool)
LBM	Lean Body Mass, Magermasse

LDL	Low Density Lipoproteins
M	Männer (♂)
M.	Musculus
MIA	Malnutrition- Inflammation- Atherosklerose
MIS	Malnutrition- Inflammation- Score
MNA	Mini Nutritional Assessment Score
MUST	Malnutrition Universal Screening Tool
NB	Normalbereich
NO	Stickstoffmonoxid
NRS	Nutritional Risk Screening
n.s.	nicht signifikant
oxLDL	oxidized Low Density Lipoproteins
PCM	Protein Caloric Malnutrition
PD	Peritonealdialyse
PG- SGA	Patient-Generated Subjective Global Assessment
PTH	Parathormon
R	Resistenz
rhuEPO	rekombinantes humanes Erythropoietin
SGA	Subjective Global Assessment
Tab.	Tabelle
TBW	Total Body Water, Ganzkörperwasser
TNF α	Tumornekrosefaktor α
u.a.	unter anderem
vs.	versus
Wasser %	prozentualer Wasseranteil am Körpergewicht
Xc	Reaktanz
z.B.	zum Beispiel

1 EINLEITUNG

Das Malnutrition- Inflammation- Atherosklerose (MIA)- Syndrom bei Dialysepatienten

Die chronische Niereninsuffizienz im Terminalstadium ist mit einer sehr hohen kardiovaskulären Mortalitätsrate verbunden, die sich in den letzten Jahren kaum verändert hat und bei ca. 10 %/Jahr liegt. [46] Das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko ist bei verschiedenem Lebensalter signifikant unterschiedlich, bei einem Lebensalter zwischen 25-34 Jahre ist es ca. 10fach im Vergleich zur gesunden Allgemeinbevölkerung erhöht, allerdings im fortgeschrittenen Alter (55-64 Jahre) nur noch ca. 4fach. Das bedeutet, dass insbesondere für junge Dialysepatienten ein geeignetes Behandlungskonzept zur Minimierung sowohl der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipidämie, Nikotinabusus, u.a.) als auch der nicht- traditionellen urämiebedingten Risikofaktoren (Anämie, erhöhte Konzentrationen von Calcium-Phosphat-Produkt, CRP, Homocystein, Lipoprotein (a), AGE, ADMA, Schlafapnoe, Sympathikusüberaktivierung, Infektionen und oxidativer Stress) erarbeitet werden muss. [89, 127, 147, 156, 158, 159]

Nicht zu vernachlässigen sind die verschiedenen Formen der urämieinduzierten Mangelernährung (*Tab. 1*), da diese ebenso das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko beeinflussen. Dazu gehören die Proteinmalnutrition (Typ I) und die inflammationsassoziierte Malnutrition (Typ II). [142]

Um einen Proteinmangel zu vermeiden, wird deshalb für den Dialysepatienten täglich eine Eiweißaufnahme von $\geq 1,2$ g und eine Energiezufuhr von ≥ 35 kcal, jeweils pro kg Körpergewicht (KG) empfohlen. [32, 47, 88] Aus verschiedenen Gründen (mangelnde Nahrungsaufnahme durch häufige Hospitalisierung, Komorbiditäten, Lebensalter, Dialyseform und -qualität {Beginn, Dauer, Zeitraum},

finanzielle Probleme; enteraler und/oder renaler Proteinverlust) ist die tägliche Eiweißzufuhr jedoch nicht optimal und die schleichende Proteinmangelernährung beginnt. Andererseits führt ein erhöhter Eiweißkatabolismus durch chronische proinflammatorische Erkrankungen, zu denen auch die chronische Niereninsuffizienz gezählt wird, ebenfalls zu einer Malnutrition. [85, 88, 101, 142, 158]

*Tab. 1: Merkmale der Typ I- und der Typ II- Malnutrition bei Dialysepatienten
(modifiziert nach [142])*

	Typ I- Malnutrition	Typ II- Malnutrition
Serumalbumin	↔ / ↓	↓↓
Komorbiditäten	selten	häufig
Präsenz von Inflammation	nein	ja
Nahrungsaufnahme	↓↓	↔ / ↓
Energetischer Grundumsatz	↔	↑
Oxidativer Stress	↑	↑↑
Proteinkatabolismus	↓	↑
Reversibilität durch Dialyse und Ernährungsunterstützung	ja	nein
Kardiovaskuläre Mortalität	↔ / ↑	↑↑

Um die Entstehung und die Auswirkungen der Malnutrition sowie ihrer Begleitkomponenten Inflammation und Atherosklerose zu verstehen, wurden verschiedene klinische, paraklinische und technisch evaluierbare Ernährungsparameter untersucht. In dieser Arbeit soll insbesondere das Verhalten der einzelnen Parameter in der Malnutrition sowie ihre Bedeutung hinsichtlich einer Mortalitätsprädiktion verifiziert werden.

1.1 Definition und Ursachen

Als MIA- Syndrom bezeichnet man die häufige Verknüpfung von Malnutrition, Inflammation und Atherosklerose bei HD- und PD- Patienten. Es kristallisiert sich heraus, dass in der Entstehung der inflammationsassoziierten Malnutrition (Typ II) und Atherosklerose proinflammatorische Zytokine (z. B. CRP, TNF α , IL-1, IL-6) eine bedeutende Rolle insbesondere für den Muskel- und Fettmasseabbau sowie die Gefäßverkalkungen spielen. Allerdings muss vermutet werden, dass aufgrund der häufig auftretenden Proteinmalnutrition (Typ I) bei der Mehrzahl der Dialysepatienten eine gemischte Form der Mangelernährung vorliegt und damit ein fließender Übergang zwischen den beiden Malnutritionstypen besteht. [99, 142, 143, 158]

Das heißt, dass die Hauptmechanismen der Mangelernährung bei chronischer Niereninsuffizienz die bereits erwähnte chronische Inflammation sowie die verminderte Eiweißaufnahme und der katabole Proteinstoffwechsel, der durch eine niedrige Kalorienzufuhr oder einen erhöhten Kalorienbedarf (Stimulierung der Glukoneogenese wegen des Aminosäurenabbaus) entsteht, sind. [8, 143, 158]

Als Ursachen der chronischen Inflammation infolge erhöhter proinflammatorischer Zytokine (CRP \uparrow , TNF α \uparrow , IL-1 \uparrow , IL-6 \uparrow) bei Dialysepatienten werden dialyseabhängige und dialyseunabhängige, bereits im Prädialysestadium nachweisbare, Mechanismen zur Diskussion gestellt. Zu den ersten gehören die Bioinkompatibilität des extrakorporalen Kreislaufs (Dialysator, Schlauchsystem, Dialysekanülen), die mangelnde Qualität der Dialysierflüssigkeit sowie auch der Dialysehunt selbst, insbesondere bei Verwendung von Gefäßprothesen. Dialyseunabhängige Inflamationsquellen können die erhöhte prokoagulatorische Aktivität und Veränderungen im Lipidstoffwechsel bei nephrotischem Syndrom, die renale Grunderkrankung, z.B. höhere CRP-Spiegel bei IgA-Nephropathie,

ein desolater Zahnstatus und die hydropisch dekompensierte Herzinsuffizienz, die mit einem erhöhten Endotoxinspiegel verbunden ist, sein. [107, 110, 115, 129, 133, 143, 158]

Eine besondere Bedeutung für die Genese des MIA- Syndroms scheint die chronische metabolische Azidose zu haben. In der *Abb. 1* ist ersichtlich, welche komplexen Wirkungen eine chronische metabolische Azidose im Hormon- und Ernährungsstoffwechsel verursacht. [70, 97, 129]

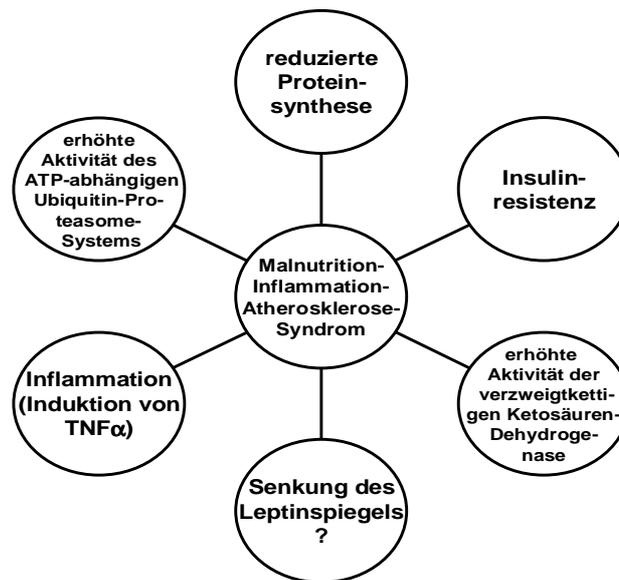


Abb. 1: Mechanismen der chronischen metabolischen Azidose zur Genese des MIA-Syndroms (modifiziert nach [129])

Weitere Faktoren stellen der intradialytische Aminosäureverlust und die urämische Stoffwechsellage dar, die zu einem Verlust an Appetit und dem nicht seltenen Auftreten gastrointestinaler Symptome wie Übelkeit und Erbrechen führt. Sobald die Urämietoxine durch die Dialyse entfernt werden, steigert sich der Appetit, bei manchen Dialysepatienten ist dieser sogar dann enthemmt. Inwieweit hormonelle Aktivitäten durch Leptin (bekannte Hyperleptinämie bei Dialysepatienten), das in verschiedenen Arbeiten sowohl als Ausdruck eines reduzierten [64, 154] als auch guten [57, 80] Ernährungszustandes oder sogar stoffwechselneutral [9, 20]

klassifiziert wurde, oder durch das kürzlich verifizierte Orexin A [144] eine Rolle spielen, ist derzeit in Untersuchung. Aus Tierversuchen ist bekannt, dass möglicherweise auch neuroendokrine Vorgänge, z.B. im Hypothalamus durch Stimulation des Melanocortin- Rezeptors 4 [19], für die Entstehung einer urämiebedingten Anorexie von Bedeutung sind. [7, 60, 67, 78, 98, 129]

Malnutrition und Inflammation bei chronischer Niereninsuffizienz tragen zur endothelialen Dysfunktion und Verstärkung der Atherosklerose bei. Als Mechanismen kommen die Imbalance von Lipoproteinen und von Gerinnungsfaktoren, die verminderten Konzentrationen an Sauerstoffradikalfängern (z.B. Albumin, Vitamin C und E), die gesteigerte Bildung von Sauerstoffradikalen (z.B. AGE, oxLDL) im Rahmen eines erhöhten oxidativen Stresses, die verstärkte Ausatmung und die durch ADMA reduzierte Produktion an endothelschützendem NO sowie eine direkte Schädigung der Gefäßendothelzelle durch proinflammatorische Zytokine in Frage. [7, 87, 94, 142, 143, 150, 158]

1.2 Diagnostische Verfahren

In diversen Studien konnten sich bereits klinische Parameter (BMI), laborchemische Ernährungsparameter (CRP, Albumin) sowie technische Geräte (DEXA) zur Diagnostik des MIA- Syndroms etablieren. Obwohl diese Parameter auch durch andere entzündlichen Erkrankungen beeinflusst werden, ist die Bedeutung eines aktivierten Entzündungsstatus für den Ernährungszustand und das Langzeitüberleben des Dialysepatienten erst in den vergangenen Jahren belegt wurden. Für die Bestimmung des Ernährungszustandes sollten mehrere Methoden kombiniert werden, denn bei der Anwendung eines singulären Parameters ist es manchmal schwierig, differentialdiagnostisch andere klinische Probleme wie Überwässerung,

Adipositas oder eine starke Entzündungsreaktion abzugrenzen. [4, 88, 123, 129, 158]

1.2.1 Klinische Parameter und Scores

Die regelmäßige körperliche Untersuchung des Dialysepatienten ist ein essentieller Bestandteil zur Einschätzung des Ernährungszustandes des Patienten. Niedriges Körpergewicht bzw. niedriger BMI, verminderte Muskel- und Fettmasse weisen bereits frühzeitig auf das Risiko der Entwicklung einer Malnutrition hin. Durch geeignete Untersuchungsscores, z.B. SGA, ist es möglich, Gewichts- und Ernährungsanamnese sowie gastrointestinale Symptome zu dokumentieren. Zusätzlich wird die subjektive Einschätzung des Hydratationszustandes (Ödeme, Anasarka, Ascites), der Muskelmasse und der Fettdepots aufgenommen. Für die Untersuchung der Muskelmasse sind die Muskeln M. temporalis (*Abb. 2a*), M. deltoideus und M. quadriceps, für die Beurteilung der Fettdepots die Triceps-, die Abdominal- und die in der mittleren Axillarlinie gelegene untere Rippenregion (*Abb. 2b*) geeignet. [29, 123, 158]



Abb. 2: mangelernährter Dialysepatient

a) Muskelschwund (M. temporalis)

b) reduziertes Fettdepot

Subjective Global Assessment (SGA) – Einschätzung des Ernährungszustandes
 [nach Detsky et al., J Parenter Enteral Nutr 11: 8-13 (1987)]

Name:
Vorname:

Geburtsdatum:
Untersuchungsdatum:

A) Anamnese

1. Gewichtsveränderung

- in den vergangenen 6 Monaten _____ kg (_____ % Körpergewicht):
 - Abnahme < 5 % vom Körpergewicht
 - Abnahme 5 – 10 % vom Körpergewicht
 - Abnahme > 10 % vom Körpergewicht

- in den vergangenen 2 Wochen:
 - Zunahme
 - Keine Veränderung
 - Abnahme

2. Nahrungszufuhr

- Veränderungen im Vergleich zur üblichen Zufuhr:
 - suboptimale feste Kost
 - ausschließlich Flüssigkost
 - hypokalorische Flüssigkeiten
 - keine Nahrungsaufnahme
- nein
ja → Dauer _____

3. Gastrointestinale Symptome (> 2 Wochen)

- | | | | | |
|----------|-----------|-----------|------------------|------------|
| Übelkeit | Erbrechen | Durchfall | Appetitlosigkeit | nein
ja |
|----------|-----------|-----------|------------------|------------|

4. Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit

- in den vergangenen 6 Monaten:
 - keine
 - mäßig / eingeschränkt arbeitsfähig
 - stark / bettlägerig
- in den vergangenen 2 Wochen:
 - Verbesserung
 - Verschlechterung

5. Auswirkung der Erkrankung auf den Nährstoffbedarf

- Hauptdiagnose: _____
- metabolischer Bedarf
 - kein / niedriger Stress
 - mäßiger Stress
 - hoher Stress

B) Körperliche Untersuchung

	normal	leicht	mäßig	stark
Verlust von subkutanem Fettgewebe				
Muskelschwund				
Knöchelödeme				
präsakrale Ödeme (Anasarka)				
Ascites				

C) Subjektive Einschätzung des Ernährungszustandes

A = gut ernährt B = mäßig mangelernährt C = schwer mangelernährt

Abb. 3a: Module des SGA- Scores

Anleitungshilfe zur Einschätzung des Ernährungszustandes mittels SGA
 [nach Detsky et al., J Parenter Enteral Nutr 11: 8-13 (1987)]

Beschreibung:

Der SGA- Score ist eine einfach durchzuführende, reproduzierbare Methode zur Bestimmung des Ernährungsstatus sowohl von ambulanten als auch von stationären Patienten.

Grundlage:

Mit Hilfe der Anamnese (Gewichtsveränderung, Nahrungszufuhr, gastrointestinale Symptome, Leistungsfähigkeit, Grunderkrankung) und der klinischen Untersuchung (Unterhautfettgewebe, Ödeme, Muskelmasse) wird der Ernährungsstatus eingeschätzt.

SGA A =	gut ernährt
SGA B =	mäßig mangelernährt
SGA C =	schwer mangelernährt

Der Untersucher vergibt subjektiv nicht aufgrund eines Bewertungsschemas sondern anhand der Beantwortung der einzelnen SGA- Module, wobei das Hauptaugenmerk auf Gewichtsverlust, Nahrungszufuhr, Verlust von subkutanem Fettgewebe und Muskelschwund liegen sollte, die Einschätzung des Ernährungszustandes in die SGA- Gruppen A, B oder C.

Durchführung:

Eine Gewichtsveränderung < 5 % des Körpergewichtes ist als gering zu werten, von potentieller Bedeutung ist ein Gewichtsverlust von 5 – 10 % und sehr bedeutend ist ein Verlust an Körpergewicht > 10 %. Ein hoher Gewichtsverlust mit anschließender Gewichtskonstanz oder sogar geringer Gewichtszunahme sollte besser bewertet werden als ein stetiger Gewichtsverlust.

Die Einschätzung der Nahrungszufuhr, der gastrointestinalen Symptome, der Leistungsfähigkeit und des metabolischen Bedarfes ist im SGA- Bogen exakt definiert.

Aus der klinischen Untersuchung ist der Muskelschwund (Quadriceps, Deltoideus), der Fettmasseverlust (Rippen, Tricephautfalte) und die Hydratation (Ödeme) des Patienten einzuschätzen.

Besonderheiten bei der Interpretation einer Gewichtsveränderung:

Eine kürzliche Gewichtszunahme, die nicht durch Flüssigkeit verursacht wird, sollte als SGA- Score A eingeschätzt werden, auch wenn der Nettogewichtsverlust zwischen 5 und 10 % liegt.

Für einen SGA- Score B spricht ein mindestens 5 %-iger Gewichtsverlust mit einer deutlichen Abnahme der Nahrungszufuhr und einem geringen Verlust an Fett- und Muskelmasse.

Ein SGA- Score C ist charakterisiert durch körperliche Zeichen einer Mangelernährung mit hohem Verlust an Fett- und Muskelgewebe, teilweisen Ödemen und einem klaren (> 10 %) Gewichtsverlust.

Bei zweifelhaften Merkmalen sollte immer der höhere Score vergeben werden. Es sollte beachtet werden, dass ausgeprägte Ödeme, Ascites oder Tumormasse den Gewichtsverlust unterschätzen lassen.

Abb. 3b: Anleitungshilfe für den SGA- Score

A) Body Mass Index [kg/m²]			
rot	gelb	grün	
< 18.5	18.5 – 20.5	> 20.5	
B) Gewichtsverlust			
rot	orange	gelb	grün
> 5 % in 1 Monat	> 5 % in 2 Monaten	> 5 % in 3 Monaten	< 5 %
C) Nahrungsaufnahme			
rot	orange	gelb	grün
0 – 25 % der täglichen Mahlzeiten	25 – 50 % der täglichen Mahlzeiten	50 – 75 % der täglichen Mahlzeiten	75 – 100 % der täglichen Mahlzeiten
D) Alter			
gelb		grün	
≥ 70 Jahre		< 70 Jahre	
E) Schwere der Erkrankung			
rot	orange	gelb	grün
- Kopfverletzungen - Knochenmarktrans- plantation - Intensivpatienten - Apoplexie - schwere Infektionen (Sepsis) - Verbrennungen (> 50 %) - schwere akute Pankreatitis	- Schlaganfall - schwere Pneumonie - schwere entzündliche Darmerkrankung - postoperatives Nieren- versagen - Chemotherapie - größere abdominelle Operationen (Colek- tomie, Gastrektomie, Hepatektomie, Ileus) - wiederholte chirurgi- sche Eingriffe	- Femurfraktur - chronische Erkrankun- gen (Zirrhose, COPD, Diabetes mellitus, Hämodialyse) - solide Tumoren, Strahlentherapie - Cholezystektomie - laparoskopische Chirurgie	- keine Stoffwechsel- erkrankung - normaler Nährstoff- bedarf

Hohes Malnutrisionsrisiko (Beginn einer Ernährungstherapie):

Kategorieanteile: ≥ 1x rot *oder* mindestens 1x orange + 2x gelb *oder* ≥ 2x orange *oder* mindestens 5x gelb

Mäßiges Malnutrisionsrisiko (Screening wöchentlich wiederholen):

Kategorieanteile: mindestens 1x gelb, ansonsten weniger Kategorieanteile wie oben beschrieben

Abb. 4: ESPEN- Score (NRS 2002)

Malnutrition- Inflammation- Score (MIS)			
A) Anamnese			
1- Veränderungen im Trockengewicht (in den letzten 3-6 Monaten)			
0	1	2	3
keine Veränderung oder Gewichtsverlust < 0.5 kg	geringer Gewichtsverlust > 0.5 kg, aber < 1.0 kg	Gewichtsverlust > 1.0 kg, aber < 5 %	Gewichtsverlust > 5 %
2- Nahrungsaufnahme			
0	1	2	3
guter Appetit, keine Einschränkung	suboptimal	moderate Einschränkung	hypokalorische Flüssignahrung
3- Gastrointestinale Symptome			
0	1	2	3
keine Symptome	milde Symptome, schlechter Appetit, gelegentlich Übelkeit	moderate Symptome, gelegentlich Erbrechen	häufig Diarrhö oder Erbrechen oder schwere Anorexie
4- funktionelle Kapazität			
0	1	2	3
normal	gelegentlich eingeschränkt oder häufig müde	Schwierigkeiten bei alltäglichen Tätigkeiten (z.B. Toilette)	bettlägerig oder wenig physische Aktivität
5- Komorbidität (einschließlich der Jahre an der Dialyse)			
0	1	2	3
weniger als 1 Jahr an der Dialyse und gesund	1-4 Jahre an der Dialyse, geringe Komorbidität	> 4 Jahre an der Dialyse oder 1 schwere Komorbidität*	2 oder mehrere schwere Komorbiditäten*
B) Körperliche Untersuchung (in Anlehnung an den SGA- Score)			
6- reduziertes Fettdepot bzw. Verlust an subkutanem Fettgewebe			
0	1	2	3
normal	mild	moderat	schwer
7- Muskelverlust			
0	1	2	3
normal	mild	moderat	schwer
C) Body Mass Index (BMI)			
8- BMI [kg/m²]			
0	1	2	3
≥ 20	18 – 19.99	16 – 17.99	< 16
D) Laborparameter			
9- Serumalbumin [g/l]			
0	1	2	3
≥ 40	35 – 39	30 – 34	< 30
10- Transferrin [g/l]			
0	1	2	3
> 2.0	1.7 – 2.0	1.4 – 1.7	< 1.4
Gesamtscore = Summe aller 10 Komponenten (0 – 30)			

* Schwere Komorbiditäten wie Herzinsuffizienz Stadium III oder IV, Vollbild AIDS, schwere koronare Herzerkrankung, moderate bis schwere chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, schwere neurologische Defizite, metastasiertes Tumorleiden oder kürzlich durchgeführte Chemotherapie

Abb. 5: Malnutrition- Inflammation- Score (MIS)

Der SGA- Score (*Abb. 3a, 3b*) ist der Wichtigste und identifiziert relativ zuverlässig einen malnutritionsbedingten Muskelabbau, auch bei Dialysepatienten. [38, 44, 108]

Alternative Untersuchungsscores sind die einfachen ESPEN- Scores (MUST, MNA, NRS, *Abb. 4*) [79], die auch die Indikation zur Ernährungstherapie stellen, der Malnutrition- Inflammation- Score (MIS, *Abb. 5*) [68, 69], der die Laborparameter Serumalbumin und Transferrin (totale Eisenbindungskapazität) berücksichtigt, und die in der klinischen Praxis zeitaufwändigen PG- SGA- Score [111], PCM- Score und Maastricht- Index [119].

1.2.2 Paraklinische Laborparameter

Laborchemische Marker insbesondere des Protein- und Fettstoffwechsels verändern sich sowohl in Abhängigkeit vom Schweregrad der vorliegenden Mangelernährung als auch unabhängig vom Ernährungszustand bei Entzündungsreaktionen. Die Proteinmarker Albumin, Präalbumin und Transferrin reagieren als negative Akutphaseproteine, sind damit bei proinflammativen Prozessen und mangelnder Eiweißzufuhr durch die Verzögerung der Syntheserate vermindert. Für den Ernährungsstatus scheint die Präalbumin- Konzentration die größte Bedeutung zu besitzen, da diese bei beginnender Malnutrition zuerst abfällt. Später sinken die Serumspiegel von Albumin, Transferrin und der diversen Lipidparameter, wie z.B. Gesamt-, LDL- und HDL- Cholesterol sowie Triglyzeride. Letztere korrelieren stark mit dem BMI bzw. den Fettdepots. Die Wertigkeit von 2 der genannten paraklinischen Laborparameter (Albumin, Transferrin) wird am besten durch den bereits oben erwähnten MIS- Index wiedergegeben. In besonderer Art und Weise eignet sich zur Quantifizierung von Entzündungsreaktionen das CRP, das unter der Kontrolle der proinflammatorischen Zytokine IL-6, IL-1 und TNF α in der Leber gebildet

wird. Zunehmende Bedeutung gewinnen möglicherweise IGF-I und retinolbindendes Protein. [43, 45, 69, 75, 123, 129, 140, 158]

1.2.3 Technische Hilfsmittel

Die Anwendung von technischen Methoden zur Bestimmung der Körperzusammensetzung, die den Ernährungszustand charakterisiert, beruht auf der Bildung von sogenannten Kompartiment- Modellen.

Das Körpergewicht (KG) ist als einfaches Einkompartiment- Modell anzusehen, allerdings lassen sich differenzierte Aussagen zur Körperzusammensetzung nur beschränkt im Verhältnis zur Körperlänge (KL) über die Berechnung des BMI (KG/KL^2) und damit zur Fettmasse machen, wenn eine Hyperhydratation ausgeschlossen wird. Die Höhe des BMI korreliert signifikant mit der Fettmasse und der kardiovaskulären Mortalität [12, 43, 140], allerdings ist letzteres bei Dialysepatienten umstritten, da der BMI zu den Parametern der reversen Epidemiologie gehört [66].

Beim Zweikompartiment- Modell wird die Körperzusammensetzung in Fett- und Magermasse unterteilt, wobei eines der beiden Kompartimente bestimmt wird und das nicht bestimmte Kompartiment die Differenz zum Gesamtgewicht darstellt. Deren unterschiedliche Dichten (Fettmasse $0,94 \text{ g}/\text{cm}^3$, Magermasse $1,1 \text{ g}/\text{cm}^3$) [24, 135, 138] bilden die Grundlage für die folgenden technischen Verfahren: Anthropometrie, Densitometrie (klassische Unterwasserwägung, "aerostatische" Wägung in einer Kammer mittels BodPod[®]), Infrarot- Interaktanz und nichtphasensensitive bioelektrische Impedanzanalyse (BIA). Anhand der Kreatinin- Kinetik {Kreatinin- Index (KI) ist abhängig von der Ausscheidung und Metabolisierung von Kreatinin im Körper} lässt sich auch die Magermasse berechnen [14, 28, 123]:

$$\text{Magermasse [kg]} = 0.029 \times \text{KI} \times \text{KG} + 7,38 \text{ [40, 63]}$$

Im Dreikompartiment- Modell kann die Magermasse physikalisch-technisch zusätzlich in die Zellmasse (“Body cell mass“, BCM) und in die extrazelluläre Masse (“Extracellular mass“, ECM) gruppiert werden. Das Verhältnis dieser beiden Parameter interpretiert den Ernährungszustand (normaler ECM/BCM: 0.7 – 1.1). Als Messmethoden kommen die phasensensitive BIA, die DEXA, die Isotopendilution und die Gesamtkörperkaliumbestimmung in Frage. Bei Verwendung der phasensensitiven Multifrequenz- BIA und der In- vivo- Neutronen- Aktivierungsanalyse kann zusätzlich das extrazelluläre Wasser bestimmt werden. [10, 21, 24, 49, 118, 135, 138, 141]

Auf spezielle technische Methoden, die insbesondere zur Einschätzung der urämischen Malnutrition [123] geeignet sind und angewendet werden können, soll im Folgenden eingegangen werden. Es muss hier explizit darauf hingewiesen werden, dass die Methoden zur Ermittlung der Körperzusammensetzung nach der Hämodialysesitzung genutzt werden sollten, da der Hydratationszustand das Messergebnis erheblich beeinflussen kann. [22, 30, 118, 123]

a) Anthropometrische Parameter

Anthropometrische Untersuchungen sind einfach und kostengünstig durchzuführen, allerdings sind sie untersucherabhängig und für Patienten mit urämiebedingter Malnutrition aufgrund der geringen Datenmatrix in deren Auswertung limitiert. Ein weiterer wesentlicher Störfaktor stellt der Hydratationszustand bei Dialysepatienten dar. Zur Anthropometrie gehören die Messung der Körpermaße (KG, KL, BMI; siehe oben) und des mittleren Oberarmumfanges (Muskelmasse) sowie die Ermittlung der Hautfaltendicke (Fettmasse) mittels Kalipometrie, die besonders über dem M. triceps etabliert ist. Anhand von komplizierten Formeln oder bereits erstellter alters- und geschlechtsabhängiger Vergleichstabellen lassen sich dann

Rückschlüsse auf die Körperzusammensetzung ziehen. [22, 24, 83, 118, 123]

b) Körperkaliumbestimmung

Im Körper befindet sich das Kalium zu 98 % in der Muskulatur und das Fettgewebe ist kaliumfrei. Weil das natürliche, radioaktive Isotop K^{40} überall vorkommt, wo Kalium ist, kann das Isotop mittels einer Ganzkörper- Zählkammer gemessen werden. Anhand der K^{40} -Konzentration ist es möglich, die Magermasse sehr präzise zu bestimmen. [24]

c) Infrarot- Interaktanz

Mit Hilfe von infrarotem Licht und einem Sensor am M. biceps des dominanten Arms wird die Fettmasse evaluiert. Allerdings sollte diese Untersuchung nach der Dialyse durchgeführt werden, da der Hydratationszustand diese Methode erheblich beeinflusst. [24, 67, 123]

d) DEXA- Messung des Körpers

Bei der DEXA handelt es sich um ein spezielles Röntgenverfahren, das aufgrund der unterschiedlichen Energieabsorption der Körpergewebe in der Lage ist, mittels zweier verschiedener Photonenstrahlungen die Körperzusammensetzung zu verifizieren. Es können die Fett-, die Mager- und die Knochenmasse berechnet werden. [24, 123]

e) Isotopendilution

Bei diesem technisch aufwändigen und kostenintensiven Verfahren werden zur Ermittlung der Proteinsynthese und des Proteinabbaus radioaktiv markierte Aminosäuren (z.B. Leucin oder Valin für den Gesamtkörperproteinstoffwechsel, Phenylalanin für den Muskelproteinstoffwechsel) infundiert. [6, 123]

f) Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)

Die nichtphasensensitive BIA- Methode bestimmt über den Gesamtwiderstand (Impedanz, Z) das Körperwasser und entsprechend der “normalen“ Wasserverteilung werden Mager- und Fettmasse berechnet.

Bei der phasensensitiven monofrequenten BIA- Methode (50 kHz) kann die Impedanz in ihre Bestandteile Resistenz (Wasserwiderstand, R) und Reaktanz (Zellwiderstand, Xc) differenziert werden.

Das ist möglich, indem man den sogenannten Phasenwinkel (ϕ) durch das Anlegen eines Wechselstromkreises, in welchem die Körperzelle eine Kondensatorwirkung hat und demzufolge eine Phasenverschiebung zwischen Strom- und Spannungsmaximum (*Abb. 6*) verursacht, ermittelt. Daraus ergibt sich die Möglichkeit, die Körperzellmasse von der extrazellulären Masse zu trennen, wobei die Körperzellmasse mit dem Phasenwinkel korreliert.

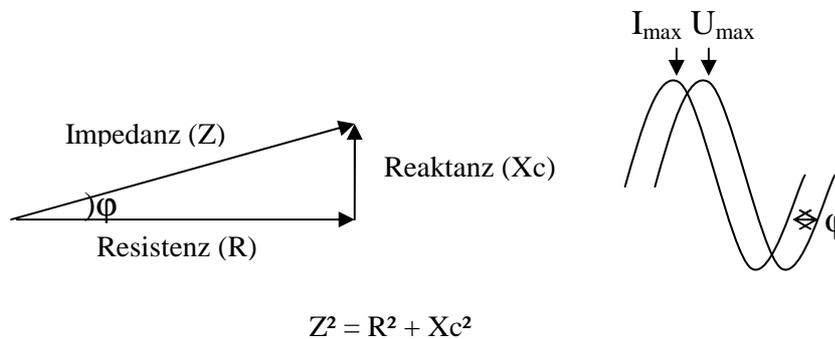


Abb. 6: BIA- gemessene Vektoren und Phasenverschiebung [24]

Mittels eines Multifrequenz- BIA- Gerätes (1 - 100 kHz) kann zusätzlich das totale Körperwasser in die intra- und extrazelluläre Wasserkomponente unterteilt werden. [24, 118, 123]

Die Ergebnisparameter der BIA- Messung und ihre Bedeutung hinsichtlich der Körperzusammensetzung und der Beurteilung des Ernährungszustandes sind der *Tab. 2* zu entnehmen.

Tab. 2: Ergebnisparameter der BIA- Messung [24]

Parameter	Formeln / Normbereiche (NB)
<i>Ganzkörperwasser (TBW)</i> = Elektrolytwasser	wird durch die Impedanz bestimmt NB: Männer: 50 – 60 % NB: Frauen: 55 – 65 %
<i>Magermasse (LBM)</i> = fettfreie Masse des Körpers (FFM)	wird durch Formel bestimmt $LBM = TBW / 0,73$
<i>Körperzellmasse (BCM)</i> = Summe aller am Stoffwechsel beteiligten Zellen	NB: $> 0.5 \times LBM$ (ca. 35 – 40 % des KG)
<i>Extrazelluläre Masse (ECM)</i> = die restlichen Zellen	$ECM = LBM - BCM$ NB: $< 0.5 \times LBM$
<i>ECM / BCM- Index</i>	NB: 0.6 – 1.1 > 1.1 bei Katabolie, Hyperhydratation
<i>Phasenwinkel (φ)</i> = Kondensatoreigenschaft der BCM- Zellen (wichtigster Parameter)	Formel: $\tan \varphi = X_c / R$ beurteilt genau den Ernährungsstatus bei Männern (M) und Frauen (F) - sehr gut (M: $\geq 7.0^\circ$, F: $\geq 6.5^\circ$) - gut (M: $\geq 6.5^\circ$, F: $\geq 6.0^\circ$) - befriedigend (M: $\geq 6.0^\circ$, F: $\geq 5.5^\circ$) - ausreichend (M: $\geq 5.5^\circ$, F: $\geq 5.0^\circ$) - mangelhaft (M: $\geq 4.5^\circ$, F: $\geq 4.0^\circ$) - ungenügend (M: $< 4.5^\circ$, F: $< 4.0^\circ$)
<i>Körperfett (FM)</i> = wasserfreies Körperfett	Formel: $FM = KG - LBM$ (ca. 25 – 30 % des Körpergewichtes)
<i>Zellanteil</i> = prozentualer Anteil der BCM- Zellen an der Magermasse (LBM)	NB: Männer: 53 – 59 % NB: Frauen: 50 – 56 %

1.3 Folgen für den Dialysepatienten

Aufgrund der Komplexität der Ursachen ist zu erwarten, dass die klinischen Auswirkungen des MIA- Syndroms mannigfaltig sind. Die Abb. 7 soll einen

Überblick über die wesentlichsten klinischen Komplikationen [73, 129] geben.

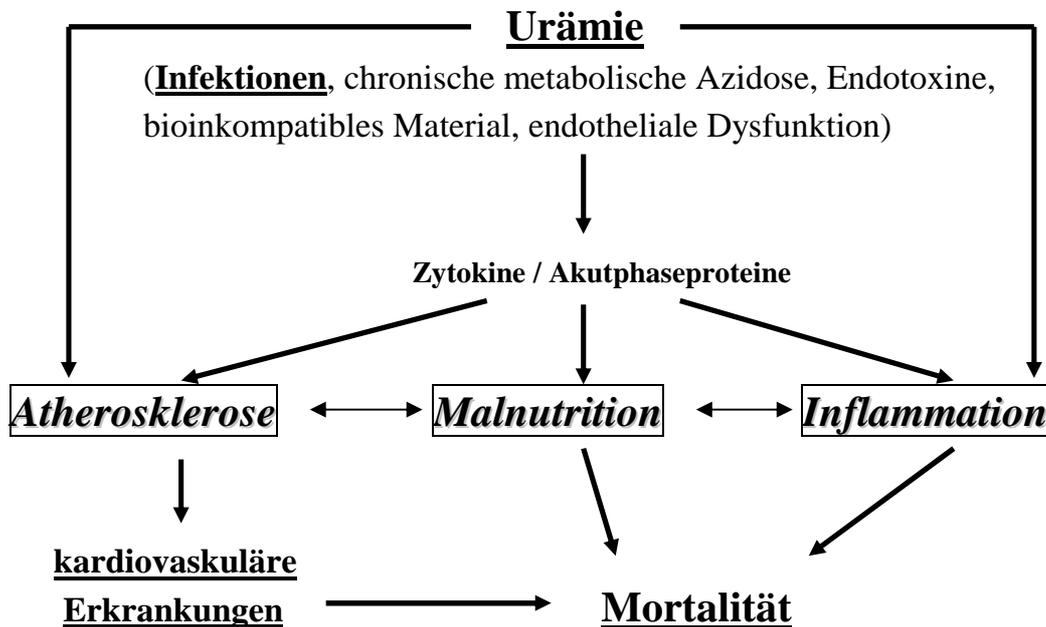


Abb. 7: Folgen des MIA- Syndroms [129]

Insbesondere die kardiovaskulären Erkrankungen als Folge der Atherosklerose, die gesteigerte Infektneigung aufgrund der abgeschwächten Immunabwehr sowie die erhöhte Mortalität durch chronische Inflamationsprozesse müssen hervorgehoben werden.

Weitere mögliche klinische Folgen, die bereits in aktuellen Publikationen diskutiert werden, sollen ebenfalls besprochen werden. Das sind im Einzelnen: die Erythropoietin (rhuEPO)- Resistenz bzw. die Verstärkung der renalen Anämie, Störungen im Hormonhaushalt (Wachstum, Knochenstoffwechsel), Verminderung der pulmonalen Funktion und Veränderungen in der Lebensqualität (Depression, Reduktion der körperlichen Leistungsfähigkeit) bei den betroffenen Personen. [44, 67, 70, 71, 86, 103, 158]

a) kardiovaskuläre Erkrankungen

Die Malnutrition zählt zu den nicht- traditionellen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Dialysepatienten. Insbesondere die in der Malnutrition erhöhten proinflammatorischen Marker wie CRP, IL-1, IL-6, TNF α , ADMA und ICAM-1 korrelieren positiv mit arteriosklerotischen Veränderungen und negativ mit Parametern des Ernährungsstatus, wie Albumin und Präalbumin. Unter diesen Bedingungen der chronischen Inflammation sind Schäden am Gefäßendothel vorprogrammiert, da die Synthese der HDL supprimiert und die Lipidoxidation (Entstehung von oxLDL) stimuliert werden. Infektiöse Erreger, z. B. Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori und Herpesviren, die sich häufig in arteriosklerotischen Plaques befinden, verstärken zusätzlich die Gefäßalterationen. Von der Atherosklerose sind vorrangig Koronararterien und Karotiden betroffen. [8, 73, 74, 93, 116, 127, 129]

b) Infektionen

Die Inzidenz von Infektionen ist bei Dialysepatienten mit oder ohne Malnutrition hoch. Defekte in der Funktion der neutrophilen Granulozyten und in der zellulären Abwehr sowie eine verstärkte Komplementaktivierung sind die verantwortlichen Mechanismen. [16, 51, 129]

c) rhuEPO- Resistenz und Verstärkung der renalen Anämie

Die Präsenz der beschriebenen Inflammation trägt auch zur rhuEPO- Resistenz {Therapiedosen > 300 IE rhuEPO (> 1,5 μ g Darbepoetin α) / kg KG / Woche} bei. Über die Mechanismen Inhibition der Erythropoese (proinflammatorische Zytokine hemmen erythroide Progenitorzellen) sowie mangelnde Eisenaufnahme und vermehrte Eisenspeicherung durch hohe Hcpidin- Konzentrationen kann die renale Anämie nicht nur paraklinisch, sondern auch symptomatisch verstärkt werden. [27, 44, 67, 74, 86, 91, 139]

d) Depression und Lebensqualität

Die Lebensqualität bei Dialysepatienten wird häufig durch körperliche Symptome beeinflusst. Physische und psychische Beeinträchtigungen als Folge der körperlichen Symptomatik sind dann die Hauptursachen der global eingeschränkten Lebensqualität. Es konnte gezeigt werden, dass eine gesteigerte Inflammation im Rahmen eines MIA- Syndroms mit mangelndem Appetit und einer depressiven Stimmungslage verbunden ist. Dadurch kann die Lebensqualität dieser Patienten sich deutlich verschlechtern. [40, 67, 71]

e) hormonelle Störungen

Die chronische metabolische Azidose bei chronischer Niereninsuffizienz beeinflusst die hormonellen Wirkungen von Leptin, Insulin und Wachstumsfaktoren, z.B. IGF-I, wobei letztere aufgrund des abgeschwächten Wirkeffekts besonders bei urämischen Kindern und Diabetikern desaströse klinische Ereignisse (Minderwuchs, Diabeteskomplikationen) nicht verhindern können. Unter Malnutrition ist die körpereigene Protein- und Hormonsynthese reduziert, erste Daten aus unserer Arbeitsgruppe weisen auf verminderte 25-OH-Vitamin D- Spiegel trotz additiver Vitamin D- Substitution hin. Ein Vitamin D- Defizit verschlechtert die Suppression des sekundären Hyperparathyreoidismus und verstärkt die Osteoporose oder eine Osteomalazie im komplexen Krankheitsbild der renalen Osteopathie. [36, 44, 70, 97, 129]

f) pulmonale Funktion

Das MIA- Syndrom vermindert die spirometrischen Funktionsparameter Vitalkapazität und forciertes expiratorisches Volumen in gleichem Verhältnis. Das ist ein Ausdruck einer restriktiven Ventilationsstörung, die vermutlich durch die Abnahme der Atemmuskulaturfunktion (Muskelmasseabbau) entsteht. Nascimento *et al.* [103] konnten zeigen, dass

die Inflammationsstärke mit der Abnahme der Lungenfunktion korreliert und dass das Überleben bei den Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen dadurch reduziert wird.

g) Mortalität

Malnutrition und Inflammation führen in Kombination zur Verstärkung der klinischen Probleme von Dialysepatienten. Körperlicher Substanzverlust (Muskulatur, Fettgewebe) durch oxidativen Stress und Anorexie, Anämie, Infektionen, Atherosklerose und Hyperhydratation sind bereits einzeln unabhängige Mortalitätsfaktoren, bei gleichzeitigem Vorliegen im Rahmen des MIA- Syndroms potenziert sich ihre negative Wirkung auf das Überleben des Dialysepatienten. Starke Prädiktoren für die Mortalität sowie die Dauer und Häufigkeit einer stationären Behandlung von mangelernährten HD- Patienten sind die proinflammatorischen Zytokine CRP und IL-6, wenn deren Serumkonzentration über 8,4 mg/l bzw. 17,9 pg/ml liegt, ähnlich wie signifikant erniedrigte Serumspiegel von Albumin (< 35 g/l) und Präalbumin (< 20 mg/dl). [4, 42, 51, 67, 69, 74, 75, 77, 84, 87, 129, 140, 156]

1.4 Therapeutische Optionen

Für die Behandlung des MIA- Syndroms bei Dialysepatienten gibt es bisher keine Leitlinien, die strategisch zu einer entsprechend erfolgreichen Beendigung dieses "Circulus vitiosus" führen. Einige erste mögliche Optionen, die individuell für jeden Patienten geprüft werden müssen, sind in der Lage, dem MIA- Syndrom in gewissem Maße entgegenzusteuern.

Allgemeinmaßnahmen

Da für Urämietoxine, ob bei Einleitung der Dialyse oder bei mangelnder Entgiftung unter chronischer Dialysetherapie selbst (z.B. durch Insuffizienz

des Dialysezugangs), bereits eine anorektische Wirkung nachgewiesen wurde, gilt als oberste Priorität zur Vermeidung der Entwicklung eines MIA- Syndroms die Erzielung einer ausreichenden Dialyseeffektivität:

- a) bei Hämodialyse eine mindestens 3 x 4-5 h pro Woche dauernde Therapie ($HDP \geq 12$ h / Woche) mit einer Harnstoffelimination (Kt/V_{sp}) von ≥ 1.2 pro Dialysesitzung
- b) bei Peritonealdialyse sollte das wöchentliche $Kt/V \geq 2.0$ sein.

Aber nicht nur die Dialyседosis, sondern auch die Verwendung möglichst biokompatibler Dialysatoren und Schlauchsysteme, von ultrareinem Osmosewasser bzw. Dialysat sowie letztendlich auch der Ausgleich der metabolischen Azidose gehören zu den grundlegenden Voraussetzungen für die Durchführung einer inflammationsarmen Dialysebehandlung. [37, 56, 74, 114, 133, 149, 156]

Ernährungstherapie

Die additive Gabe von energie- und proteinreichen Ernährungslösungen als Nahrungsergänzung, und nicht als Nahrungersatz, kann den Proteinstoffwechsel verbessern, das Körpergewicht wieder erhöhen und möglicherweise die malnutritionsassoziierte rhuEPO- Resistenz reduzieren. Die Ernährungstherapie ist sowohl peroral, intradialytisch intravenös (HD) als auch via Dialysat (PD) möglich. Einige Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass der durch beide Dialyseformen verursachte Aminosäuren- und Proteinverlust sowie die Proteolyse durch eine intradialytische Ernährung gebremst werden kann. Aufgrund der kleinen Fallzahlen in diesen Studien, deren Studiendesign und der meistens relativ kurzen Ernährungstherapiedauer konnte allerdings bisher ein hoher Evidenzgrad, der generell für eine additive Ernährungstherapie sprechen würde, nicht erreicht werden. [11, 17, 57, 59, 61, 81, 82, 102, 117, 121, 124]

rhuEPO- Therapie

Für eine Hochdosisbehandlung mit rhuEPO zur Verbesserung des Ernährungsstatus und zur Verminderung der rhuEPO- Resistenz spricht derzeit nur die Untersuchung von Tarnig *et al.* [146], die einen anabolischen Effekt durch die Therapie mit rhuEpo vermuten. Ältere Daten [5, 13] hatten bereits auf einen Einfluss der Ernährung auf die Ausprägung der renalen Anämie hingewiesen.

Muskeltraining

Regelmäßige körperliche Aktivitäten und Muskeltraining gehören zur Stabilisierung des Ernährungszustandes und können anti-entzündliche Effekte hervorrufen. [15, 53, 113] Zamojska *et al.* [155] verifizierten eine positive Korrelation zwischen der Anzahl der täglichen Schritte und der Körperzusammensetzung (Mager-, Fettmasse, Phasenwinkel) bei Dialysepatienten.

Anti-inflammatorische Therapie

Als mögliche Optionen einer anti-inflammatorischen Therapie können die Supplementationen von Lipidsenkern (Statine), Omega-3-Fettsäuren, L-Carnitin und / oder die Blockade des TNF α - Systems in Betracht gezogen werden. Da Dialysepatienten im Allgemeinen als immunschwach gelten, ist bei diesen insbesondere die Infektionsprävention als weitere mögliche Option zu berücksichtigen.

a) Statine

Statine sind in der Lage, durch die Senkung der Zytokin- Aktivität (IL-6, CRP) das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, ob tödlich oder nicht-tödlich zu verringern [39, 105]. Bei diabetischen Dialysepatienten zeigte eine Statintherapie mit Atorvastatin [148] nur für kardiale Endpunkte einen positiven Effekt- jedoch unter einem erhöhten Apoplexie-Risiko. Auch bei

stark mangelernährten Dialysepatienten mit niedrigen Cholesterolverwerten ($\text{LDL} \leq 3.4 \text{ mmol/l}$) sollte ebenso wie bei diabetischen Dialysepatienten von einer Statinapplikation Abstand genommen werden. [100]

b) Omega-3-Fettsäuren

Unter der Supplementation von mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren lassen sich die Hyperlipidämie durch Inhibition der Lipidperoxidation sowie die schnellere Entfernung bzw. Metabolisierung der Lipidüberreste ("Lipid remnants") und die Mikroinflammation durch die Hemmung monozytärer Zytokine reduzieren. Der positive Einfluss auf den Fettstoffwechsel ist generell akzeptiert und durch Studien gut belegt. [2, 54, 76, 95, 112, 134, 136] Doch die anti-inflammatorische Wirkung ist nicht gänzlich unumstritten [137], zumal auch eine in unserem ambulanten Dialysezentrum durchgeführte Kurzzeittherapie mit Omega-3-Fettsäuren bei 11 HD- Patienten über 12 Wochen eine signifikante Reduktion der Mikroinflammation vermissen ließ. [41]

c) L-Carnitin

Aktuelle Daten [35, 132] geben erste Hinweise für einen anti-inflammatorischen und einen positiven Ernährungseffekt für die Supplementation von L-Carnitin bei HD- Patienten. Seit längerem wird bereits die Senkung der rhuEPO- Resistenz bzw. die Reduktion des rhuEPO- Verbrauches und eine günstige Beeinflussung des Lipidstoffwechsels diskutiert. [58]

d) TNF α - Blockade

Aus der Rheumatologie ist bekannt, dass Patienten mit rheumatischer Polyarthrit, die mit einem TNF α - Blocker bzw. monoklonalen Antikörpern gegen TNF α (z.B. Infliximab, Etanercept) behandelt werden,

für kardiovaskuläre Ereignisse wesentlich geringer anfälliger sind als solche ohne jene Behandlung. [63]

Eine *in vitro* TNF α - Inhibition mit Infliximab in peripheren Blutproben von Patienten mit instabiler Angina pectoris zeigte in einer bemerkenswerten Art und Weise, dass die Expression der proinflammativen T-Lymphozyten-Untergruppe CD24(+)CD28(0), die häufig bei instabiler Angina beobachtet wird, signifikant vermindert werden kann. [130]

Für Dialysepatienten wurde ein anti-inflammatorischer Effekt unter der täglichen Applikation von 400 mg Pentoxifyllin für 6-8 Wochen beschrieben. Die *ex vivo* untersuchte CD3⁺- T- Zell- Expression für TNF α und IFN γ war um > 50 % reduziert und die *in vivo* Resistenz gegenüber rhuEpo (paraklinischer Anstieg der Hämoglobinspiegel) wurde verringert. Das CRP allerdings wurde nicht signifikant beeinflusst. [91]

e) Infektionsprävention

Aufgrund der erhöhten Infektionsanfälligkeit von Dialysepatienten sind bei diesen präventive Schutzimpfungen empfehlenswert. Auch wenn die "Response"- Raten niedriger als bei immunkompetenten Menschen sind, sollten bestimmte Impfungen durchgeführt werden. [72, 126, 131]

Dialysepatienten profitieren nachweislich von regelmäßigen Influenza-Schutzimpfungen (geringere Mortalität und Hospitalisation [51]) und durch die Hepatitis B- Vakzinierung (Vermeidung einer chronischen Hepatitis B [151]).

1.5 Zielstellung

Die Zielstellung dieser Untersuchung von Parametern zur Diagnostik des MIA- Syndroms umfasst folgende Fragen:

1. Sind klinische Untersuchungsscores, wie SGA, ESPEN (NRS 2002) und MIS, geeignet, den Ernährungsstatus hinsichtlich des MIA- Syndroms zu verifizieren ?
2. Welche Bedeutung haben laborchemische Ernährungsparameter, insbesondere des Proteinstoffwechsels (Albumin, Präalbumin) und der Inflammation (CRP), in der Diagnostik des MIA- Syndroms ?
3. Wie ist die Körperzusammensetzung, gemessen anhand der bioelektrischen Impedanz, bei Patienten mit MIA- Syndrom ?
4. Welche Parameter korrelieren am besten miteinander und sind in erster Linie zur Diagnostik des MIA- Syndroms zu berücksichtigen ?
5. Wird das Überleben von HD- Patienten vom MIA- Syndrom beeinflusst ?
6. Welche der untersuchten Ernährungsmarker können am präzisesten die Mortalität voraussagen und gibt es Unterschiede zwischen diesen ?

2 PATIENTEN UND METHODIK

2.1 Methodik der klinischen Untersuchung

Für die Durchführung dieser Untersuchung von 2003 bis 2006 wurden die Patienten des ambulanten KfH Dialysezentrums, das durch die Klinik für Innere Medizin II der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg medizinisch versorgt wird, herangezogen. Von den 123 von uns betreuten Dialysepatienten konnten 90 (73 %) klinisch stabile HD- Patienten ohne Hinweis auf eine akute entzündliche Erkrankung eruiert werden. Die übrigen Patienten wurden wegen eines akuten Infektes oder starker klinischer Beeinträchtigung (15 %), eines Kardiodefibrillators (2 %, Kontraindikation für die BIA) oder auf Grund des Dialyseverfahrens (Peritonealdialyse 10 %) ausgeschlossen.

Im Rahmen des bei Dialysepatienten sich entwickelnden MIA- Syndroms wurden deshalb verschiedene für die Diagnostik von Malnutrition und Inflammation bedeutende Serumwerte des Protein-, Lipid-, Hormon-, Mineral- und Vitaminstoffwechsels sowie der Inflammation gemessen, klinische Untersuchungsscores und die BIA durchgeführt. Die prädiktive Bedeutung dieser Parameter für die Mortalität von Dialysepatienten wurde nach 3 Beobachtungsjahren beurteilt.

a) klinischer Ernährungszustand

Der klinische Ernährungszustand wurde durch den BMI sowie anhand der bereits im 1. Kapitel beschriebenen Untersuchungsscores: SGA, ESPEN und MIS eingeschätzt. Für den BMI wurden die Gruppen I ($\text{BMI} < 25$), II ($25 < \text{BMI} \leq 30$) und III ($\text{BMI} > 30$) gebildet. Die Beurteilung des Ernährungszustandes mittels SGA- Scores [29] erfolgte zwar entsprechend den vorgegebenen Kriterien, aber auf Grund der geringen Patientenzahl ($n = 2$) für den SGA- Score C erfolgte die Eingruppierung der Patienten in 2

Gruppen, A (SGA- Score A = normal ernährt) und B (SGA- Score B / C = mäßig / schwer mangelernährt). Der ESPEN- Score [79] unterteilte die untersuchten Patienten in eine kontrollbedürftige Gruppe K und eine mangelernährte Gruppe L. Der MIS- Index [68] dagegen führte zu einer Punktbewertung des Ernährungszustandes, wobei anhand der Daten von Kalantar-Zadeh *et al.* [69] die HD- Patienten in 2 Gruppen, X = kontrollbedürftig (MIS < 10 Punkte) und Y = mangelernährt (MIS \geq 10 Punkte), getrennt wurden. Für jeden Untersuchungsscore wurden zwischen den jeweils beiden gebildeten Gruppen die bestimmten Laborparameter und die mittels BIA berechnete Körperzusammensetzung verglichen. Die klinischen Scores wurden ebenfalls gegeneinander und auf ihre prädiktive Aussage zur Mortalität geprüft.

b) Laborwerte

Die Serumkonzentrationen folgender Routinelaborgrößen wurden mittels biochemischer Standardtechniken (Enzyme- Linked Immunosorbent Assay, Radioimmunoassay, High Performance Liquid Chromatography oder chemoluminiszenter immunometrischer Assay) bei allen untersuchten Dialysepatienten ermittelt: Protein, Albumin, Präalbumin, Transferrin, Cholesterol, LDL- und HDL- Cholesterol, Triglyzeride, Lipoprotein (a), CRP, Hämoglobin, Calcium, Phosphat, Calcium-Phosphat-Produkt, Parathormon (PTH), 1.25-(OH)₂-Vitamin D₃ und 25-OH-Vitamin D₃.

Für die Einschätzung der Mortalitätsprädiktion wurden für die einzelnen Parameter Gruppen gebildet, wobei weitestgehend Normwerte, Leitlinien [32, 47, 104] und bekannte Veränderungen durch Dialyse oder Malnutrition [66, 69, 92, 140, 153, 156] berücksichtigt wurden. Die unten in der *Tab. 3* aufgeführten Laborwerte wurden gekennzeichnet (*), wenn Leitlinien, dialysespezifische oder malnutritionsassoziierte Aspekte für die Gruppierung dieser Werte den Vorrang im Vergleich zu den Normwerten erhalten haben.

Tab. 3: Gruppierung der Laborwerte

Protein (NB: 66 – 87 g/l)	<i>Gruppe I:</i> > 65 g/l <i>Gruppe II:</i> ≤ 65 g/l	
Albumin * (NB: 36.6 – 51 g/l)	<i>Einteilung I</i> <i>Gruppe I:</i> > 40 g/l <i>Gruppe II:</i> 36 - 40 g/l <i>Gruppe III:</i> ≤ 35 g/l	<i>Einteilung II</i> <i>Gruppe IV:</i> > 35 g/l <i>Gruppe V:</i> ≤ 35 g/l
Präalbumin * (NB: 18 – 38 mg/dl)	<i>Einteilung I</i> <i>Gruppe I:</i> > 30 mg/dl <i>Gruppe II:</i> 21- 30 mg/dl <i>Gruppe III:</i> ≤ 20 mg/dl	<i>Einteilung II</i> <i>Gruppe IV:</i> > 30 mg/dl <i>Gruppe V:</i> ≤ 30 mg/dl
Transferrin (NB: 200 – 360 mg/dl)	<i>Einteilung I</i> <i>Gruppe I:</i> > 200 mg/dl <i>Gruppe II:</i> 161 - 200 mg/dl <i>Gruppe III:</i> ≤ 160 mg/dl	<i>Einteilung II</i> <i>Gruppe IV:</i> > 200 mg/dl <i>Gruppe V:</i> ≤ 200 mg/dl
Cholesterol (NB: 2.8 – 5.2 mmol/l)	<i>Einteilung I</i> <i>Gruppe I:</i> > 5 mmol/l <i>Gruppe II:</i> 3.6 - 5 mmol/l <i>Gruppe III:</i> ≤ 3.5 mmol/l	<i>Einteilung II</i> <i>Gruppe IV:</i> > 5 mmol/l <i>Gruppe V:</i> ≤ 5 mmol/l
LDL- Cholesterol * (NB: < 4.4 mmol/l)	<i>Gruppe I:</i> > 2.5 mmol/l <i>Gruppe II:</i> ≤ 2.5 mmol/l	
HDL- Cholesterol (NB: > 0.9 mmol/l)	<i>Gruppe I:</i> > 1 mmol/l <i>Gruppe II:</i> ≤ 1 mmol/l	
Triglyzeride (NB: < 2.3 mmol/l)	<i>Gruppe I:</i> > 2 mmol/l <i>Gruppe II:</i> ≤ 2 mmol/l	
Lipoprotein (a) (NB: < 0.3 g/l)	<i>Gruppe I:</i> < 0.3 g/l <i>Gruppe II:</i> ≥ 0.3 g/l	
CRP * (NB: < 5 mg/l)	<i>Einteilung I</i> <i>Gruppe I:</i> < 10 mg/l <i>Gruppe II:</i> 10 - 24 mg/l <i>Gruppe III:</i> ≥ 25 mg/l	<i>Einteilung II</i> <i>Gruppe IV:</i> < 10 mg/l <i>Gruppe V:</i> ≥ 10 mg/l
Calcium * (NB: 2.15 – 2.55 mmol/l)	<i>Gruppe I:</i> < 2.1 mmol/l <i>Gruppe II:</i> 2.1 - 2.4 mmol/l <i>Gruppe III:</i> > 2.4 mmol/l	
Phosphat * (NB: 0.87 – 1.45 mmol/l)	<i>Einteilung I</i> <i>Gruppe I:</i> < 1.1 mmol/l <i>Gruppe II:</i> 1.1 - 1.79 mmol/l <i>Gruppe III:</i> ≥ 1.8 mmol/l	<i>Einteilung II</i> <i>Gruppe IV:</i> < 1.1 mmol/l <i>Gruppe V:</i> ≥ 1.1 mmol/l
Calcium-Phosphat-Produkt * (NB: < 4.5 mmol ² /l ²)	<i>Gruppe I:</i> > 3.5 mmol ² /l ² <i>Gruppe II:</i> ≤ 3.5 mmol ² /l ²	
Parathormon * (NB: 1.6 – 6.9 pmol/l)	<i>Gruppe I:</i> < 15 pmol/l <i>Gruppe II:</i> 15 - 30 pmol/l <i>Gruppe III:</i> > 30 pmol/l	
1,25-(OH) ₂ -Vitamin D ₃ (NB: 20 – 46 ng/l)	<i>Gruppe I:</i> > 20 ng/l <i>Gruppe II:</i> ≤ 20 ng/l	
25-OH-Vitamin D ₃ * (NB: 23 – 113 nmol/l)	<i>Gruppe I:</i> > 30 nmol/l <i>Gruppe II:</i> ≤ 30 nmol/l	

Aufgrund der bereits vorliegenden Daten bezüglich ihrer besonderen Bedeutung im Rahmen des MIA- Syndroms wurden für die Laborparameter Albumin, Präalbumin, Transferrin, Cholesterol, CRP und Phosphat zwei verschiedene Einteilungen vorgenommen, um eine genauere diagnostische Trennschärfe für den jeweiligen Wert zu verifizieren.

c) BIA- Messung

Zur Vermeidung einer hydratationsbedingten Beeinflussung des Messergebnisses erfolgte bei den HD- Patienten die BIA nach der Dialysetherapie. Die Elektroden befanden sich nach Vorschrift [24] an der Hand und am Fuß der ipsilateralen Seite ohne Dialyseshunt. Es wurde das Multifrequenzanalysegerät BIA 2000 der Firma Data Input (Darmstadt [jetzt Pöcking], BRD) sowie die dazugehörige Software Nutri 4.0 für Windows verwendet (Abb. 8). Zur Beurteilung der Körperzusammensetzung wurden die verschiedenen Ergebnisparameter (Tab. 2) herangezogen.

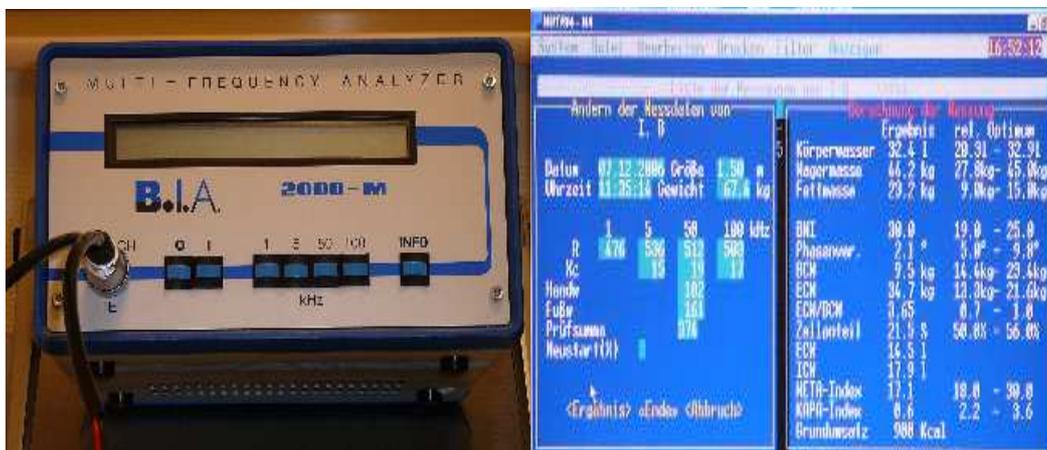


Abb. 8: Multifrequenzanalysegerät BIA 2000 und Software-Programm

Besondere Berücksichtigung zur Prüfung der Mortalitätsprädiktion fanden der Hydratationszustand (prozentualer Wasseranteil, Gruppe I < 50 %, Gruppe II 50 - 60 %, Gruppe III \geq 60 %), die prozentuale Fettmasse (Gruppe I < 20 %, Gruppe II 20 - 35 %, Gruppe III > 35 %), der Phasenwinkel (Gruppe I > 6°, Gruppe II 4.5 - 6°, Gruppe III \leq 4.5°), die prozentuale Körperzellmasse (Gruppe I > 40 %, Gruppe II 30 - 40 %, Gruppe III < 30 %).

Gruppe III ≤ 30 %) und das Verhältnis der extrazellulären zur Körperzellmasse (ECM/BCM, Gruppe I ≤ 1.1 , Gruppe II > 1.1).

2.2 Charakteristik des Patientengutes

2.2.1 Geschlecht, Alter, Dialysedauer und Diabetes mellitus

Die Geschlechtsverteilung der rekrutierten 90 HD- Patienten ergab ein Verhältnis von 37 weiblichen zu 53 Patienten männlichen Geschlechts. Das mittlere Alter und die mittlere Dialysedauer der untersuchten Personen lagen bei 60.9 ± 14.5 Jahren bzw. 41.5 ± 35 Monate. Geschlechtsspezifisch lagen keine Unterschiede hinsichtlich des Alters (Männer: 62 ± 13.5 vs. Frauen: 59.2 ± 15.9 Jahre), der durchschnittlichen Dauer der Dialysetherapie (Männer: 44.2 ± 36.5 vs. Frauen: 37.7 ± 32.7 Monate) und der Häufigkeit eines Diabetes mellitus (Männer: 34 % vs. Frauen: 30 %) vor. Weder das Geschlecht (*Abb. 9*), das Lebensalter (*Abb. 10*), die Dialysedauer (*Abb. 11*) noch das Vorliegen eines Diabetes mellitus (*Abb. 12*) beeinflussten signifikant die Mortalität der untersuchten Patienten.

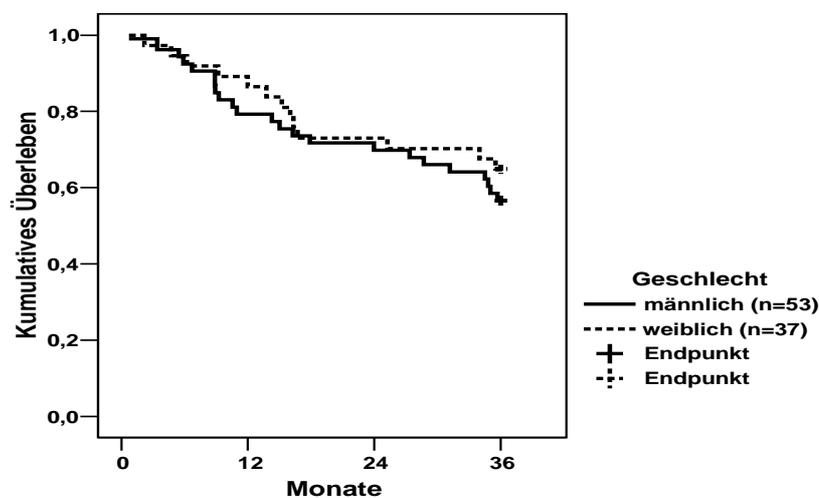


Abb. 9: Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht (n.s.)

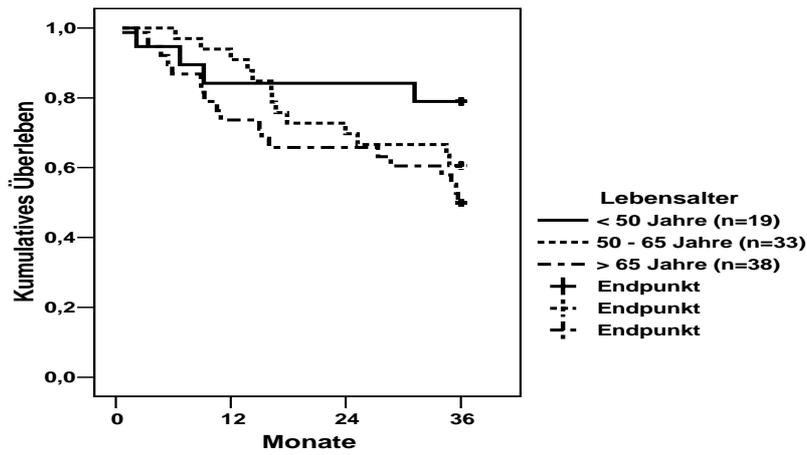


Abb. 10: Überleben in Abhängigkeit vom Lebensalter (n.s.)

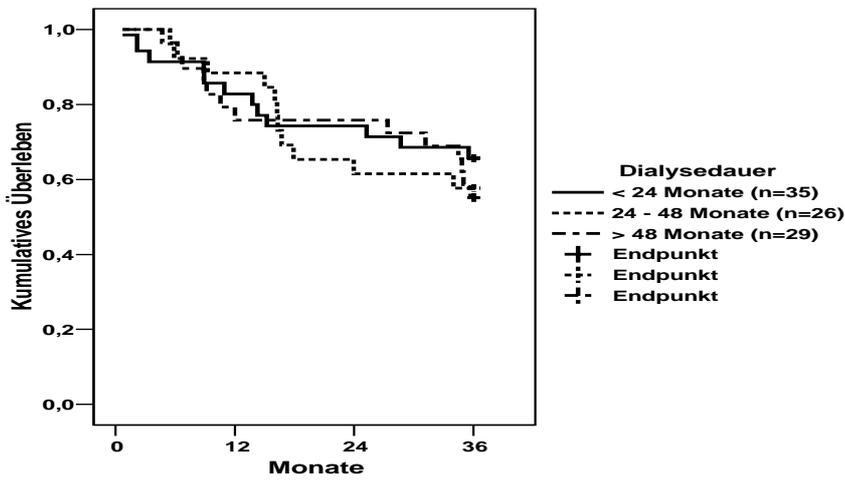


Abb. 11: Überleben in Abhängigkeit von der Dialysedauer (n.s.)

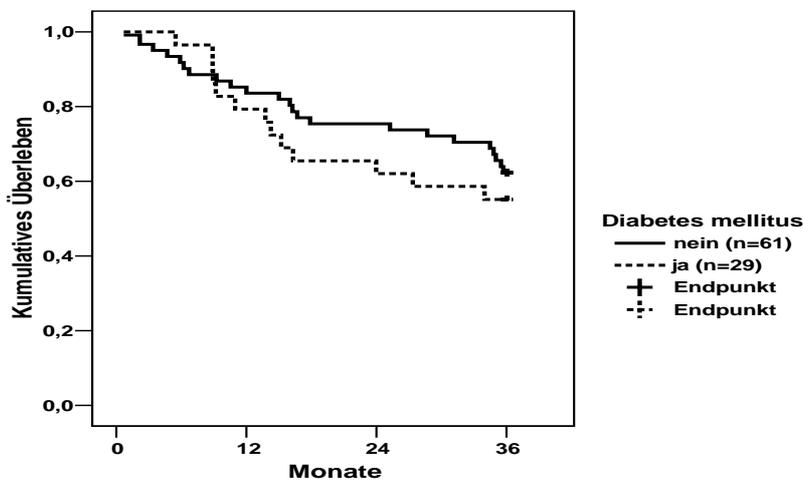


Abb. 12: Überleben in Abhängigkeit vom Vorliegen eines Diabetes mellitus (n.s.)

2.2.2 Renale Grunderkrankung

Die terminale Niereninsuffizienz wurde bei den untersuchten HD- Patienten am häufigsten durch einen Diabetes mellitus verursacht. Chronische Glomerulonephritiden, hypertensive Nephropathie und interstitielle Nephritiden nehmen ebenso einen beträchtlichen Anteil als Ursachen der Dialysepflicht ein (Abb. 13). Auch in unserem Zentrum zeigte sich damit schließlich der Trend [48], dass die diabetische Nephropathie mittlerweile die führende Ursache der terminalen Niereninsuffizienz ist und insbesondere die chronischen Glomerulonephritiden verdrängt hat.

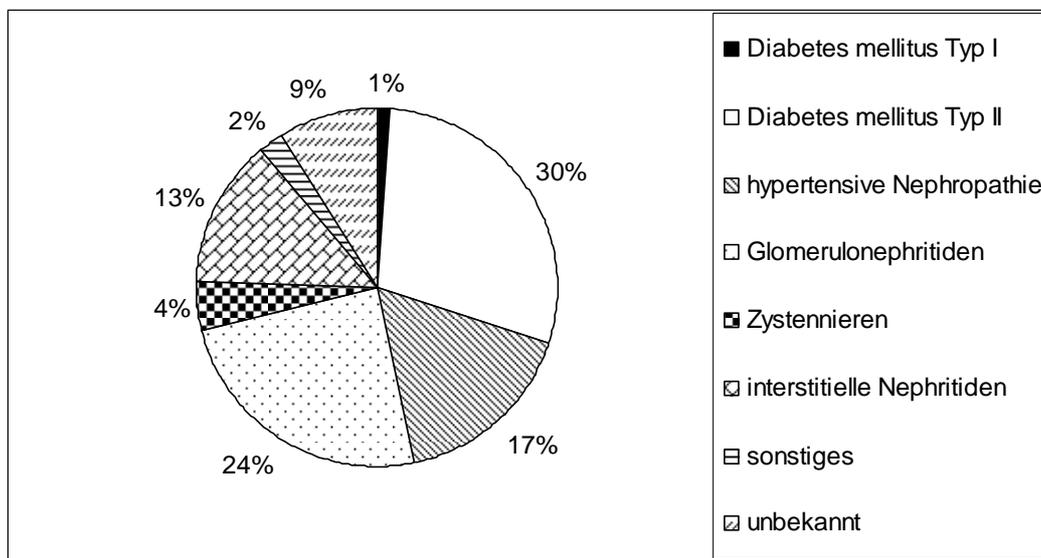


Abb. 13: Verteilung der renalen Grunderkrankung

2.2.3 Therapeutische Interventionen

Im Verlauf der 36 Beobachtungsmonate wurde versucht, die Patienten entsprechend leitliniengerecht [32, 92, 104, 128, 153] zu behandeln.

Es wurde eine "inflammationsarme" Dialysebehandlung [55, 56, 74, 109, 120, 133, 149] mittels biokompatibler Membranen (Polysulfon oder Polyamid), ultrareinem Permeat, einer Bikarbonatzugabe via

Einmalkartuschen sowie gamma- oder betasterilisierten Punktions- und Schlauchsystemen durchgeführt.

Die adäquate Dialyseeffektivität [25, 37] konnte durch eine ausreichende Dialyседosis ($T_{0 \text{ Monate}}: \text{HDP} = 12 \pm 1.5 \text{ h/Woche}$, $\text{KtV}_{\text{sp}} = 1.26 \pm 0.24$ nach Daugirdas [26]) erreicht werden, die im weiteren Verlauf optimiert wurde (Abb. 14 und 15).

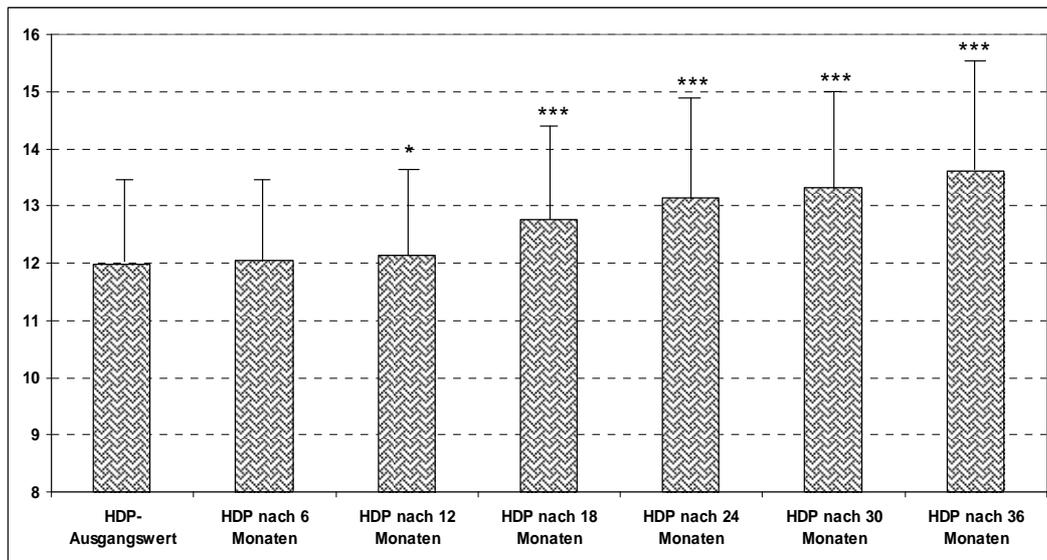


Abb. 14: Verlauf des Hämodialyseprodukts (HDP) während des Beobachtungszeitraumes (* $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ im Vergleich zum Ausgangswert)

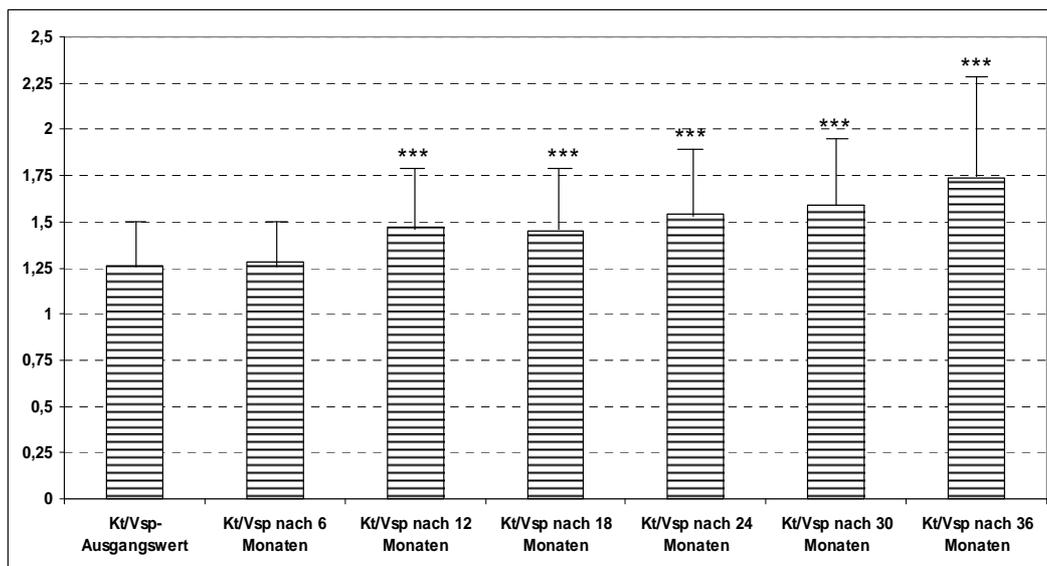


Abb. 15: Verlauf des Kt/Vsp (nach Daugirdas [26]) während des Beobachtungszeitraumes (*** $p < 0.001$ im Vergleich zum Ausgangswert)

Daugirdas- Formel [26] zur Berechnung des Kt/Vsp:

$$Kt/V_{sp} = -\ln(HR - 0.008 \times DD) + (4 - 3.5 \times HR) \times UF / \text{Gewicht nach HD [kg]}$$

HR (Harnstoffreduktion) = Harnstoff nach HD / Harnstoff vor HD

DD = Dialysedauer [h]

UF (effektive Ultrafiltration) = Gewicht vor HD – Gewicht nach HD [kg]

Durch eine von Beobachtungsbeginn an angepasste intravenöse Eisen- und rhuEPO- Therapie sowie orale oder intravenöse Vitamin D- Therapie wurden die Hämoglobinspiegel ($T_{0 \text{ Monate}}: 12.2 \pm 1.4 \text{ g/dl}$, $T_{12 \text{ Monate}}: 12 \pm 1.2 \text{ g/dl}$, $T_{24 \text{ Monate}}: 11.6 \pm 1.3 \text{ g/dl}$, $T_{36 \text{ Monate}}: 11.8 \pm 1.2 \text{ g/dl}$), die Transferrinsättigung ($T_{0 \text{ Monate}}: 29.1 \pm 11.6 \%$, $T_{12 \text{ Monate}}: 27.4 \pm 11.6 \%$, $T_{24 \text{ Monate}}: 29.9 \pm 14.9 \%$, $T_{36 \text{ Monate}}: 28.8 \pm 14.7 \%$) und die PTH- Konzentration ($T_{0 \text{ Monate}}: 19 \pm 18.3 \text{ pmol/l}$, $T_{12 \text{ Monate}}: 21.9 \pm 19.6 \text{ pmol/l}$, $T_{24 \text{ Monate}}: 18.9 \pm 15.9 \text{ pmol/l}$, $T_{36 \text{ Monate}}: 23 \pm 22.6 \text{ pmol/l}$) in den angestrebten Zielbereichen [104, 128] gehalten.

Einige Patienten (n = 14) mit deutlichen Zeichen für eine Malnutrition (Gewichtsverlust, niedriger Albumin (< 35 g/l)- und / oder Präalbumin (< 30 mg/dl)- Spiegel, bioelektrischer Phasenwinkel < 5°, SGA- Score B oder C) erhielten eine individuelle Ernährungstherapie (≥ 12 Wochen) in Form einer:

- a) intradialytischen parenteralen Ernährung (IDPE: Aminosäuren, Glucose, mittelkettige Triglyzeride, Omega-3-Fettsäuren, Spurenelemente, wasserlösliche Vitamine) \rightarrow 11 Patienten (12,2 %) oder
- b) additiven oralen Supplementation von Aminosäuren, gegebenenfalls in Kombination mit Kohlenhydraten, Fetten, Spurenelementen und Vitaminen \rightarrow 3 Patienten (3,3 %).

Die additive Ernährungstherapie beeinflusste nicht das Überleben der Patienten (Abb. 16).

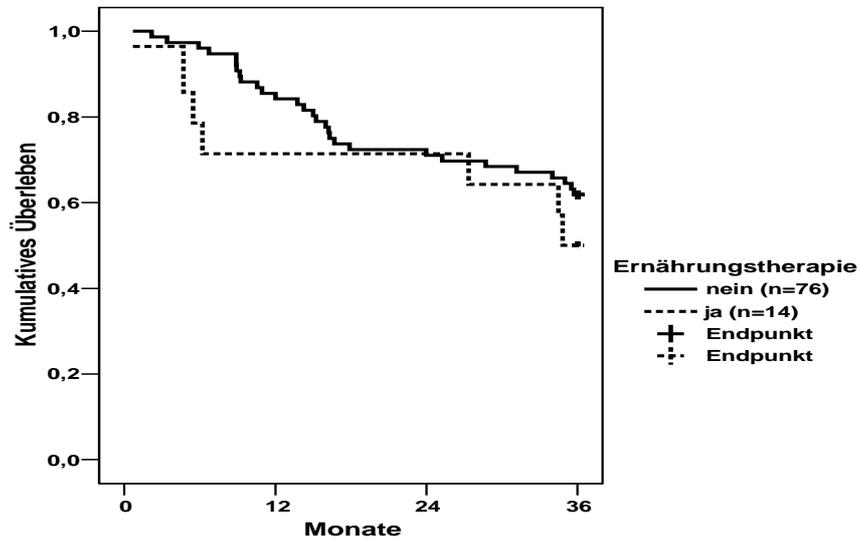


Abb. 16: Überleben in Abhängigkeit von der durchgeführten Ernährungstherapie (n.s.)

Eine Statintherapie wurde bei 51 Patienten (57 %) mit deutlich erhöhten LDL- Cholesterolverwerten (> 4.4 mmol/l) und / oder bei Patienten mit stark erhöhtem kardiovaskulären Risikoprofil verordnet. Die Mortalität wurde durch die Statine marginal, aber nicht signifikant gesenkt (Abb. 17).

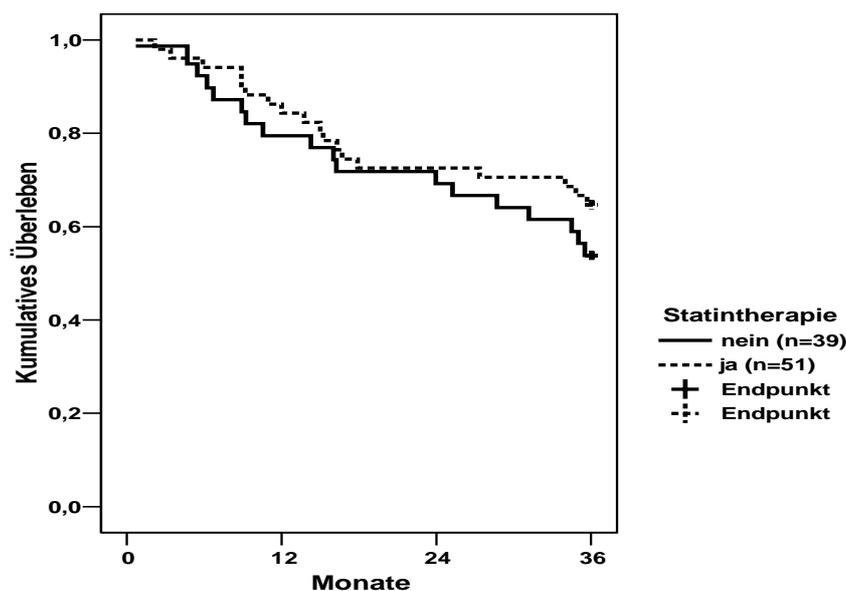


Abb. 17: Überleben in Abhängigkeit von der Statintherapie (n.s.)

2.2.4 Klinische Ereignisse

An klinischen Ereignissen wurden die Sterblichkeit und ihre Ursachen, die stationären Behandlungen (Frequenz, Dauer, Ursache) sowie die erfolgten Nierentransplantationen im Untersuchungszeitraum dokumentiert.

a) Gesamtmortalität

Im Studienzeitraum verstarben im ersten Jahr 16 Patienten (17,8 %), im zweiten und dritten Jahr jeweils 10 Patienten (11,1 %). Damit traten insgesamt 36 tödliche Ereignisse ein, so dass die Gesamtmortalität über 36 Monate bei 40 % der untersuchten Patienten lag (Abb. 18).

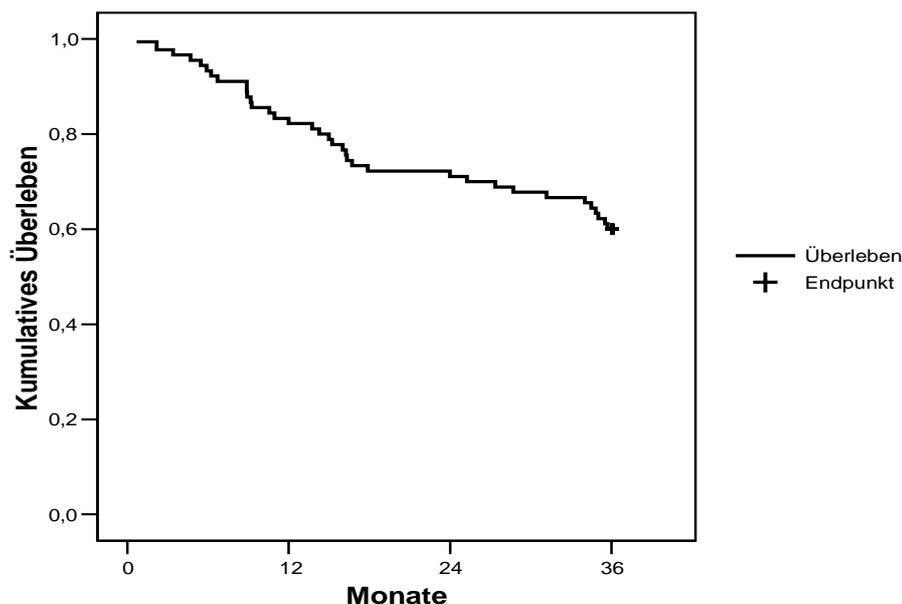


Abb. 18: Drei-Jahres-Überleben der untersuchten Patienten (n=90)

Als häufigste Ursachen für die Sterblichkeit der HD- Patienten waren kardiovaskuläre Ereignisse und septisch verlaufende Infektionen zu verzeichnen (Abb. 19).

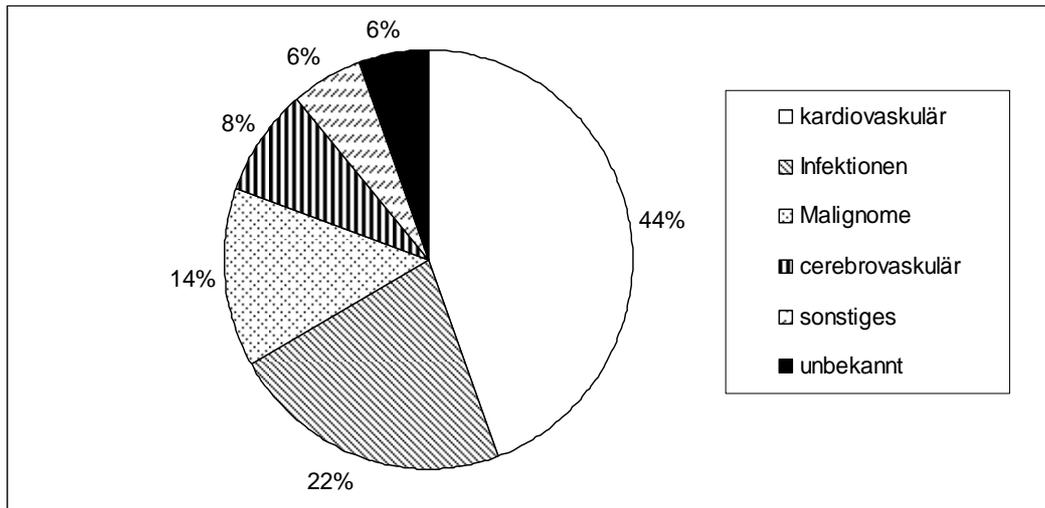


Abb. 19: Überblick Todesursachen

b) stationäre Aufenthalte (Ursachen, Frequenz, Dauer)

Für die Hospitalisierung der Patienten waren am meisten Dialysezugangsprobleme (Thrombose, Insuffizienz oder Blutung des av-Shunts oder des Dialysekatheters; insgesamt 78 Einweisungen und 1220 Krankenhaustage) sowie Infektionen (47 Einweisungen bzw. 659 Krankenhaustage) verantwortlich. Als weitere wesentliche Einweisungsdiagnosen wurden koronare Herzkrankheit (30 Einweisungen bzw. 343 Krankenhaustage) und Durchblutungsstörungen im Rahmen einer arteriellen Verschlusskrankheit (27 Einweisungen bzw. 450 Krankenhaustage) dokumentiert.

Insgesamt mussten 333 Krankenhausbehandlungen (2.4 Behandlungen pro Patientenjahr) mit einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 14 Tagen (Gesamt: 4679 Tage, entspricht 33 Tage pro Patientenjahr) durchgeführt werden. Dabei waren Patienten, die nach den 3 Beobachtungsjahren noch lebten, signifikant weniger (1.2 ± 1 Behandlungen pro Patientenjahr, $p < 0.01$) und kürzer (14.8 ± 12.3 Behandlungstage pro Patientenjahr, $p < 0.001$) hospitalisiert als diejenigen Patienten, die während der Studie verstarben (4.1 ± 5.9 Behandlungen pro Patientenjahr, 61.4 ± 56 Behandlungstage pro Patientenjahr).

c) Nierentransplantation

Bei 13 Patienten wurde eine Nierentransplantation durchgeführt, wobei 1 Patient nach 7 Monaten infolge einer septisch verlaufenden Pneumonie verstarb und 2 weitere Patienten aufgrund eines Transplantatversagens nach 2 bzw. 5 Monaten wieder dialysepflichtig wurden.

2.3 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurden die mathematischen Module: a) der t- Test für abhängige Stichproben bzw. eine einfache Mittelwertanalyse zur beschreibenden Statistik des Gesamtkollektivs, b) der t- Test für unabhängige Stichproben zum Vergleich der Mittelwerte zwischen den gebildeten Gruppen durch die Beurteilung des klinischen Ernährungsstatus, bei den Parametern der Labordiagnostik und der BIA, c) der χ^2 - Test (4-Felder-Test) zum Vergleich der Gruppen untereinander, d) eine Korrelationsanalyse (nach Spearman) zwischen den Absolutwerten einzelner Parameter, e) eine Überlebensanalyse (nach Kaplan-Meier) für die untersuchten Parameter und Gruppen sowie f) die Berechnung des Sterblichkeitsrisikos zur Unterscheidung der prädiktiven Bedeutung aller Einflussgrößen für die Mortalität nach 3 Jahren (36 Monate) angewendet. Auf eine Adjustierung der Patientengruppen nach Alter, Dialysedauer, Geschlecht und Diabetes mellitus konnte verzichtet werden, da diese Faktoren überraschenderweise in unserer Studiengruppe keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität demonstrierten.

Die Berechnung dieser Module sowie die Erstellung der Diagramme, Graphiken und Abbildungen erfolgten mit SPSS 12.0.1 für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA, 2003) und MS Excel 2003 (Microsoft Corp., USA, 2003). Als Resultate wurden aus der Mittelwertanalyse Mittelwert \pm Standardabweichung (wenn nötig die Spannweite), aus der

Korrelationsanalyse der Spearman's Korrelationskoeffizient (r), bezüglich des Überlebens (Kaplan-Meier-Analyse) dessen prozentuale Anteile in den untersuchten Gruppen und das Mortalitätsrisiko angegeben und graphisch dargestellt. Als statistisch signifikant galten die Ergebnisse, die ein Signifikanzlevel $p < 0.05$ erreichten.

3 ERGEBNISSE

3.1 Klinische Untersuchungsscores

3.1.1 BMI

Der BMI war ausschließlich ein Maß für die Verschiebung der körperlichen Zusammensetzung zugunsten des körperlichen Fettgewebes, was sich sowohl laborchemisch in Form der Serumkonzentrationen der Triglyzeride (nur in der Gruppe I signifikant niedrigere Cholesterolverte im Vergleich zu Gruppe II) als auch bioelektrisch in der Impedanzanalyse widerspiegelte (Tab. 4).

Tab. 4: Einfluss des BMI auf Laborparameter und Körperzusammensetzung

	Gruppe I (n = 44)	Gruppe II (n = 31)	Gruppe III (n = 15)	Signifikanz- Level (p)
BMI [kg/m ²]	21.9 ± 2.0	26.8 ± 1.4	32.2 ± 2.2	< 0.001
Triglyzeride [mmol/l]	2.0 ± 1.1	2.9 ± 1.4	3.1 ± 1.3	< 0.01
Cholesterol [mmol/l]	4.1 ± 0.8 ^a	4.5 ± 1	4.3 ± 1	n.s.
LDL [mmol/l]	2.4 ± 0.8	2.6 ± 0.9	2.5 ± 0.8	n.s.
HDL [mmol/l]	1.2 ± 0.4	1.2 ± 0.3	1.2 ± 0.3	n.s.
Lipoprotein (a) [g/l]	0.26 ± 0.4	0.22 ± 0.3	0.41 ± 0.39	n.s.
Wasser [%]	55 ± 5	49 ± 5	44 ± 5	< 0.001
Fett [%]	25 ± 7	33 ± 6	41 ± 8	< 0.001
BCM [%]	35 ± 7 ^b	32 ± 6	29 ± 5	n.s.

^a p < 0.05 im Vergleich I vs. II; ^b p < 0.01 im Vergleich I vs. III

In unserer Untersuchung ergab sich kein signifikanter prädiktiver Einfluss des BMI auf die Mortalität der HD- Patienten, auch wenn das Überleben bei den deutlich übergewichtigen Patienten (BMI > 30 kg/m²) etwas höher lag (Abb. 20).

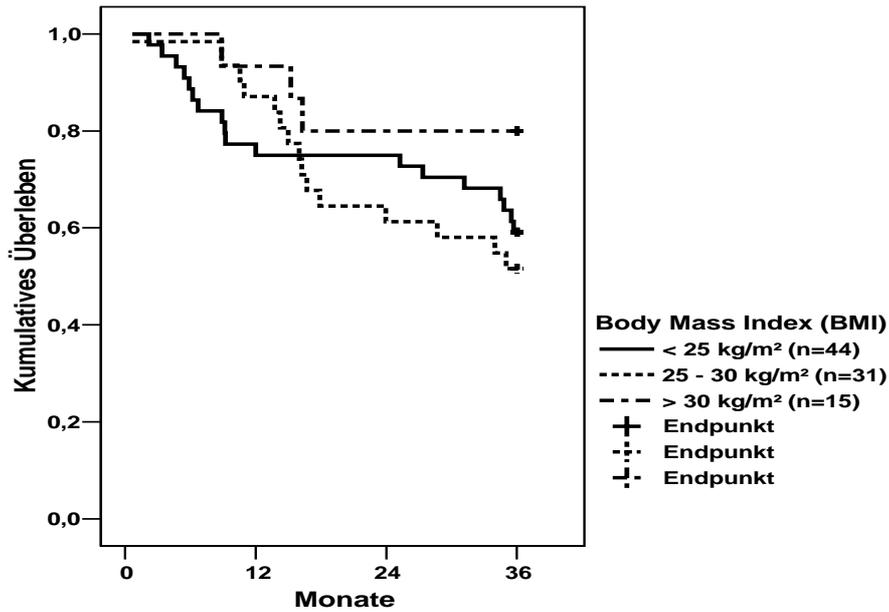


Abb. 20: Überleben in Abhängigkeit vom BMI (n.s.)

Im Studienverlauf konnte aber ein signifikanter Abfall des BMI (Abb. 21) und des KG (2 – 14 kg) insbesondere bei den während der Studie verstorbenen Patienten festgestellt werden.

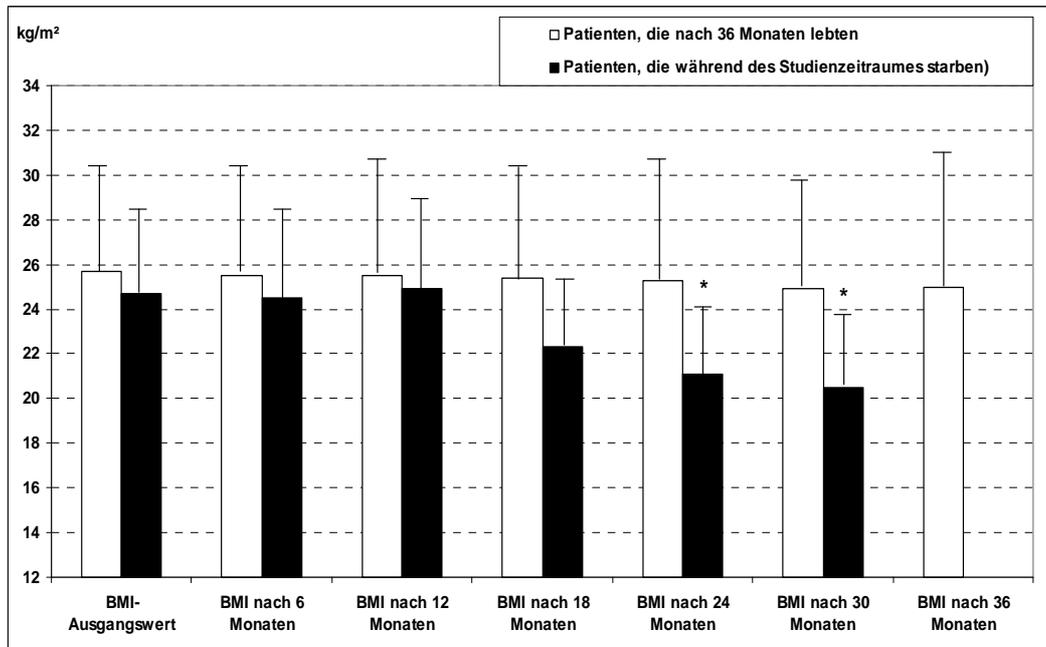


Abb. 21: BMI- Verlauf (* $p < 0.05$ zwischen den Gruppen)

3.1.2 SGA- Score

Der Ernährungsstatus konnte mit Hilfe des SGA- Scores verifiziert werden, denn zwischen normal- (SGA- Score A, Gruppe A, n = 75) und mangelernährten (SGA- Score B oder C, Gruppe B, n = 15) Patienten bestanden signifikante Unterschiede bei folgenden typischen laborchemischen Parametern des Ernährungsstoffwechsels sowie bei den bioelektrischen Werten der Körperzusammensetzung: Präalbumin (A: 35 ± 10 vs. B: 27 ± 9 mg/dl, $p < 0.01$), Transferrin (A: 190 ± 33 vs. B: 161 ± 30 mg/dl, $p < 0.01$), Serumphosphat (A: 1.78 ± 0.51 vs. B: 1.36 ± 0.47 mmol/l, $p < 0.01$), Phasenwinkel (A: 5.6 ± 1.1 vs. B: $3.7 \pm 0.9^\circ$, $p < 0.001$), ECM/BCM (A: 1.3 ± 0.5 vs. B: 1.9 ± 0.3 , $p < 0.001$), prozentualer Wasseranteil (A: 50 ± 6 vs. B: 54 ± 5 %, $p < 0.05$), Fettanteil (A: 31 ± 9 vs. B: 26 ± 7 %, $p < 0.05$) und prozentuale BCM (A: 34 ± 6 vs. B: 28 ± 6 %, $p < 0.01$). Auch der MIS- Index (A: 5 ± 3 vs. B: 11 ± 4 , $p < 0.001$) und der BMI (A: 25.7 ± 4.3 vs. B: 23.4 ± 3.1 kg/m², $p = 0.06$) bestätigten eine Malnutrition bei den HD- Patienten der Gruppe B.

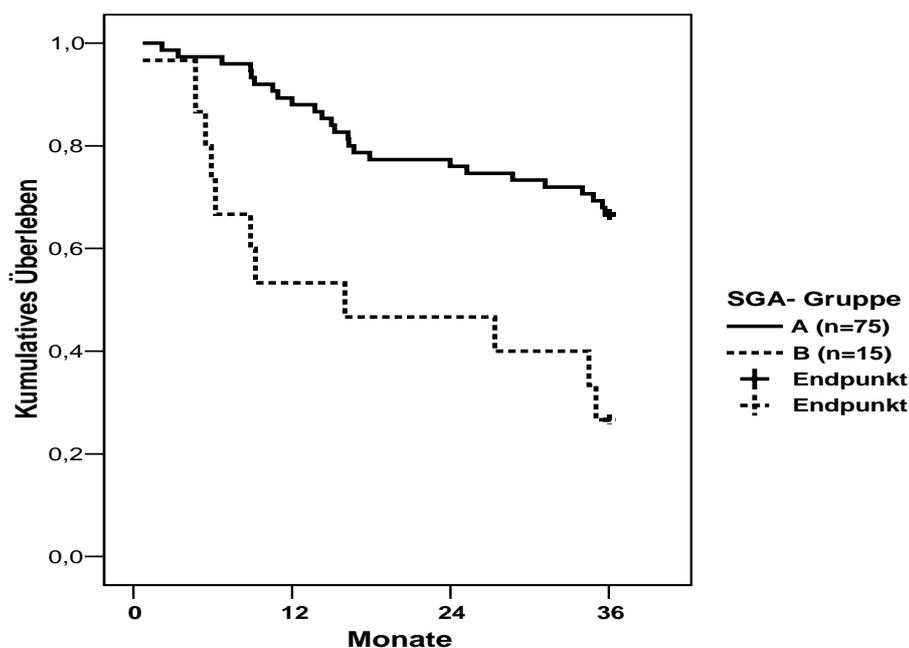


Abb. 22: Überleben in Abhängigkeit vom SGA- Score ($p < 0.001$)

Bemerkenswert war, dass mangelernährte Dialysepatienten einen niedrigeren 25-OH-Vitamin D₃- Spiegel (A: 53 ± 44 vs. B: 14 ± 15 nmol/l, p<0.01) und ein erniedrigtes Calcium-Phosphat-Produkt (A: 4 ± 1.2 vs. B: 3 ± 1.1 mmol²/l², p<0.01) hatten.

Das Überleben der nach dem SGA- Score evaluierten normal ernährten Patienten war eindeutig besser (*Abb. 22*).

3.1.3 ESPEN- Score (NRS 2002)

Ähnlich dem SGA- Score differierten zwischen den beiden ESPEN- Score-Gruppen K (Kontrollgruppe, n = 77) und L (Malnutritionsgruppe, n = 13) die Messwerte Präalbumin (K: 35 ± 9 vs. L: 26 ± 10 mg/dl, p<0.01), Transferrin (K: 190 ± 32 vs. L: 155 ± 31 mg/dl, p<0.01), Phasenwinkel (K: 5.5 ± 1.2 vs. L: 4.3 ± 1.4°, p<0.01), ECM/BCM (K: 1.4 ± 0.5 vs. L: 1.7 ± 0.5, p=0.05), prozentualer Wasseranteil (K: 50 ± 6 vs. L: 56 ± 6 %, p<0.01), Fettanteil (K: 31 ± 9 vs. L: 24 ± 8 %, p<0.01), MIS- Index (K: 5 ± 3 vs. L: 12 ± 5, p<0.001), BMI (K: 25.8 ± 4.1 vs. L: 22.5 ± 3.9 kg/m², p<0.05) und 25-OH-Vitamin D₃- Spiegel (K: 51 ± 44 vs. L: 17 ± 20 nmol/l, p<0.01).

Während sich im Calcium-Phosphat-Stoffwechsel keine Unterschiede zeigten, waren in der Malnutritionsgruppe L signifikant niedrigere Cholesterol- (K: 4.4 ± 0.9 vs. L: 3.8 ± 0.8 mmol/l, p<0.05) und Triglyzeridwerte (K: 2.6 ± 1.4 vs. L: 1.7 ± 0.4 mmol/l, p<0.05) markant.

Das Überleben war ebenfalls signifikant vom bestimmten ESPEN- Score abhängig (*Abb. 23*).

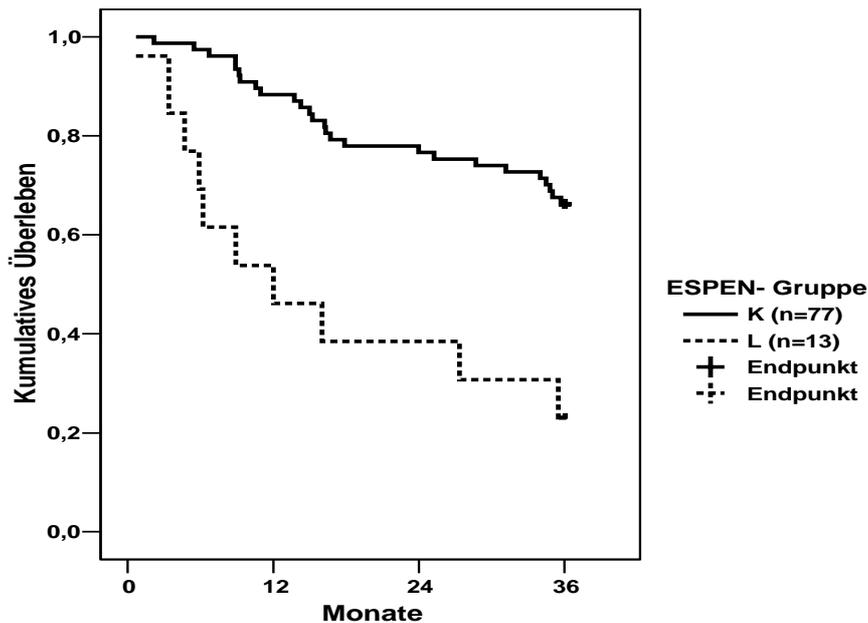


Abb. 23: Überleben in Abhängigkeit vom ESPEN- Score ($p < 0.001$)

3.1.4 MIS- Index

Aufgrund der Multidimensionalität dieses Untersuchungsscores ergaben sich im Vergleich zwischen den Patientengruppen X (Kontrollgruppe, MIS < 10 Punkte, n = 75) und Y (Malnutritionsgruppe, MIS \geq 10 Punkte, n = 15) signifikante Veränderungen bei Albumin (X: 42.1 ± 5.9 vs. Y: 37.6 ± 7.1 g/l, $p < 0.05$), Präalbumin (X: 35 ± 9 vs. Y: 23 ± 8 mg/dl, $p < 0.001$), Transferrin (X: 189 ± 31 vs. Y: 166 ± 41 mg/dl, $p < 0.05$), Phasenwinkel (X: 5.6 ± 1.2 vs. Y: $4 \pm 1^\circ$, $p < 0.001$), ECM/BCM (X: 1.4 ± 0.5 vs. Y: 1.9 ± 0.4 , $p < 0.001$), prozentualem Wasseranteil (X: 50 ± 6 vs. Y: 54 ± 5 %, $p < 0.05$), Fettanteil (X: 31 ± 9 vs. Y: 26 ± 7 %, $p < 0.05$) und prozentualer BCM (X: 34 ± 6 vs. Y: 29 ± 6 %, $p < 0.05$), BMI (X: 25.7 ± 4.2 vs. Y: 23.3 ± 4 kg/m², $p < 0.05$) sowie beim 25-OH-Vitamin D₃- Spiegel (X: 53 ± 44 vs. Y: 12 ± 15 nmol/l, $p < 0.01$).

Entgegen den anderen Untersuchungsscores zeigten mangelernährte HD-Patienten mit einem MIS \geq 10 nicht nur den Trend zur Inflammation und

rhuEPO- Resistenz wie bei SGA- und ESPEN- Score, sondern eine statistisch gesicherte Erhöhung des CRP- Spiegels (X: 11.6 ± 14.9 vs. Y: 25.1 ± 29 mg/l, $p < 0.01$) und einen wöchentlich deutlich erhöhten rhuEPO- Verbrauch (X: 107 ± 86 vs. Y: 200 ± 155 IE/kgKG, $p < 0.01$) bei vergleichbarer Hämoglobin- Konzentration (X: 12.2 ± 1.3 vs. Y: 12.3 ± 1.7 g/dl, $p = 0.85$, n.s.).

Der erhöhte MIS- Index wirkte sich am deutlichsten negativ auf das Überleben der untersuchten HD- Patienten aus, da nach 36 Monaten nur noch 2 der mangelernährten Patienten (13 %) lebten (Abb. 24).

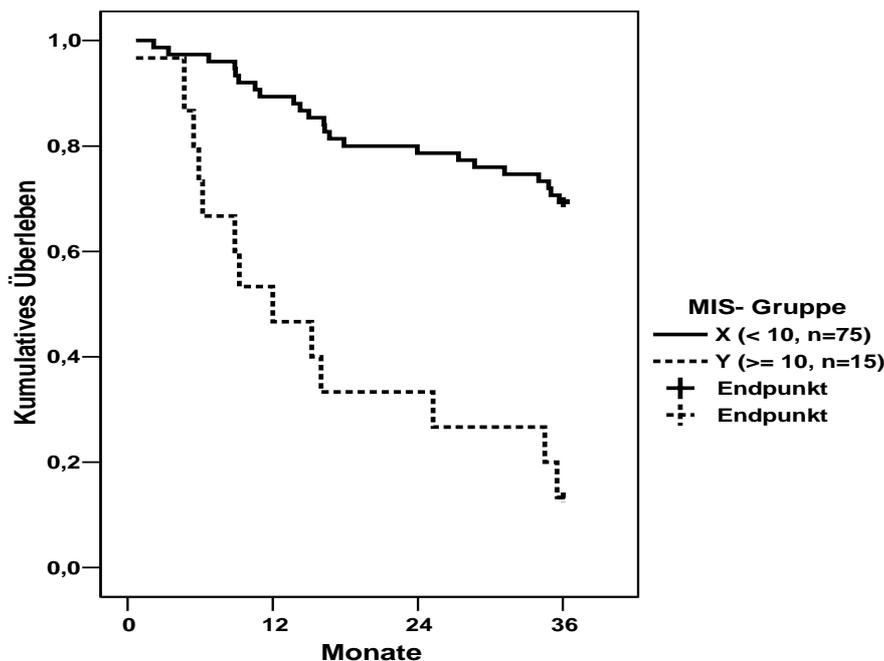


Abb. 24: Überleben in Abhängigkeit vom MIS- Index ($p < 0.001$)

3.2 Laborchemische Marker

3.2.1 Albumin

Die Serumalbumin- Konzentration war bei 13 Patienten (14,4 %) < 36 g/l, bei 22 Patienten (24,4 %) zwischen 36 und 40 g/l und bei 55 Patienten

(61,1 %) > 40 g/l. Obwohl die Überlebenskurven für einen konzentrationsabhängigen Einfluss sprechen, lagen deren statistische Wahrscheinlichkeit sowohl bei der Eingruppierung I ($p=0.16$, *Abb. 25a*) als auch bei der Eingruppierung II ($p=0.08$, *Abb. 25b*) gering oberhalb des Signifikanzniveaus.

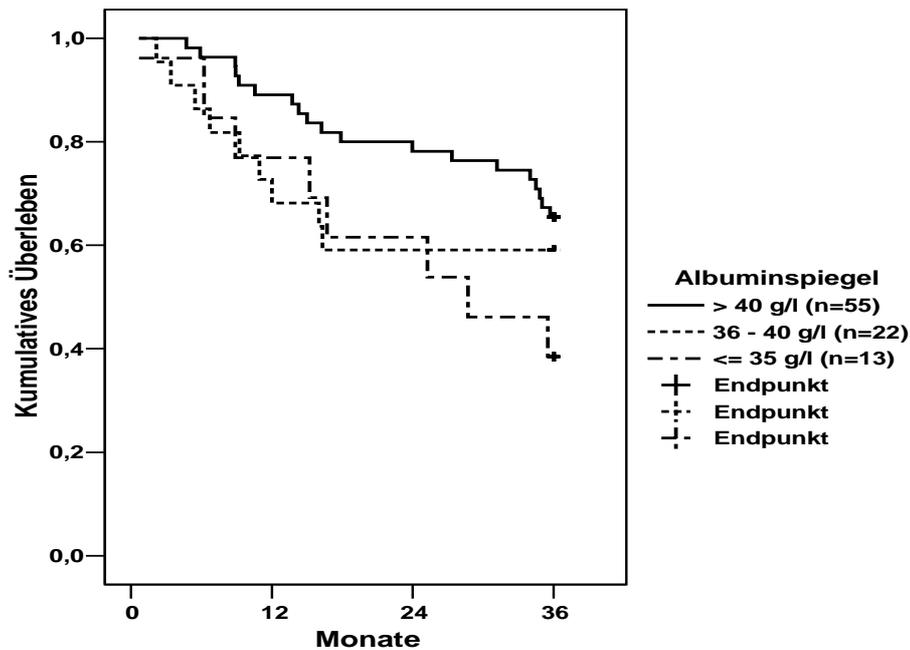


Abb. 25a: Überleben in Abhängigkeit vom Albuminspiegel (Eingruppierung I, n.s.)

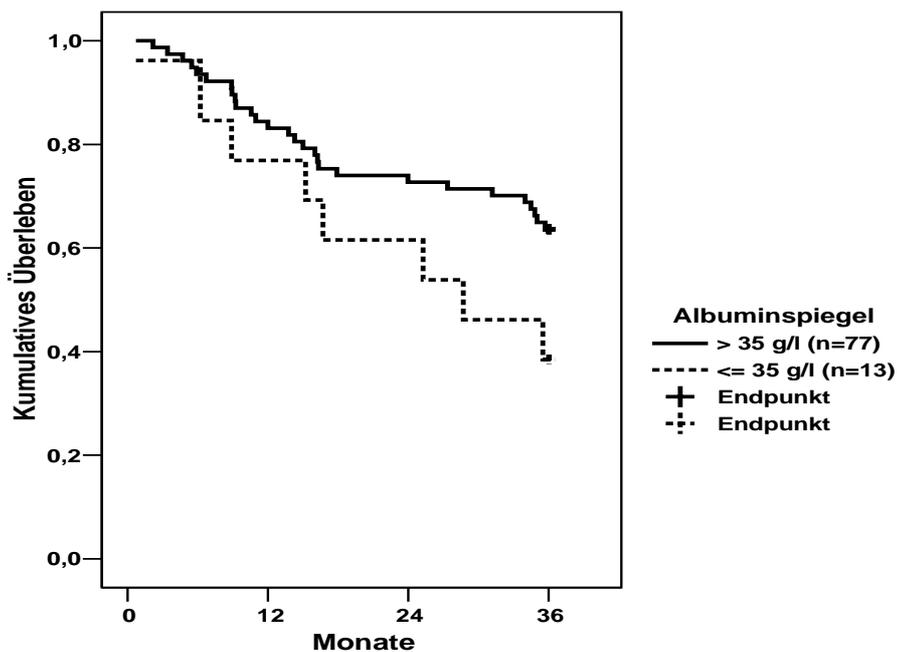


Abb. 25b: Überleben in Abhängigkeit vom Albuminspiegel (Eingruppierung II, n.s.)

Im Drei-Jahres-Verlauf stellte sich zu den Messzeitpunkten nach 6 und 24 Monaten für den Albuminwert ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die überlebten ($n = 54$), im Vergleich zu den Verstorbenen ($n = 36$) dar (Abb. 26). Weiterhin war zu konstatieren, dass sich generell eine Abnahme des mittleren Albuminspiegels ($T_{0 \text{ Monate}}: 41.5 \pm 5.9$, $T_{36 \text{ Monate}}: 38.3 \pm 5.2$; $p < 0.01$) zeigte.

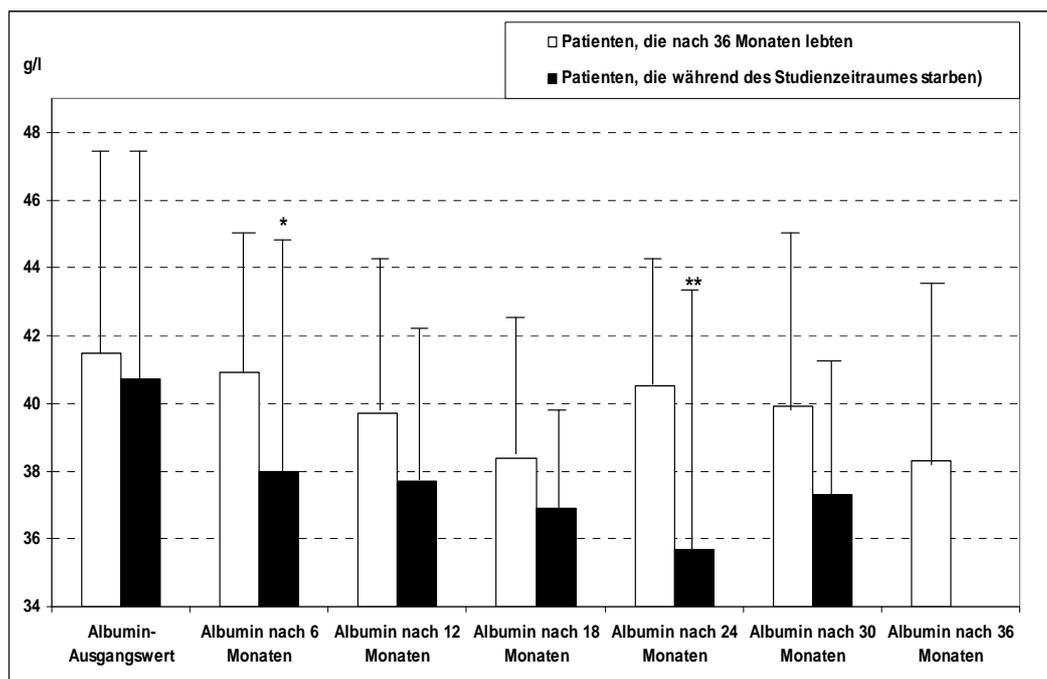


Abb. 26: Drei-Jahres-Verlauf der Albuminkonzentration (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ zwischen den Gruppen)

3.2.2 Präalbumin

Hinsichtlich des Präalbuminspiegels ergab sich, dass 48 Patienten (54 %) einen Wert > 30 mg/dl, 32 Patienten (36 %) einen Wert zwischen 21 und 30 mg/dl und 9 Patienten (10 %) einen Wert ≤ 20 mg/dl hatten. Die Drei-Jahres-Mortalität wurde signifikant von der Höhe der Präalbuminkonzentration beeinflusst- unabhängig ob die Einteilung I (Abb. 27a) oder die Einteilung II (Abb. 27b) vorgenommen wurde.

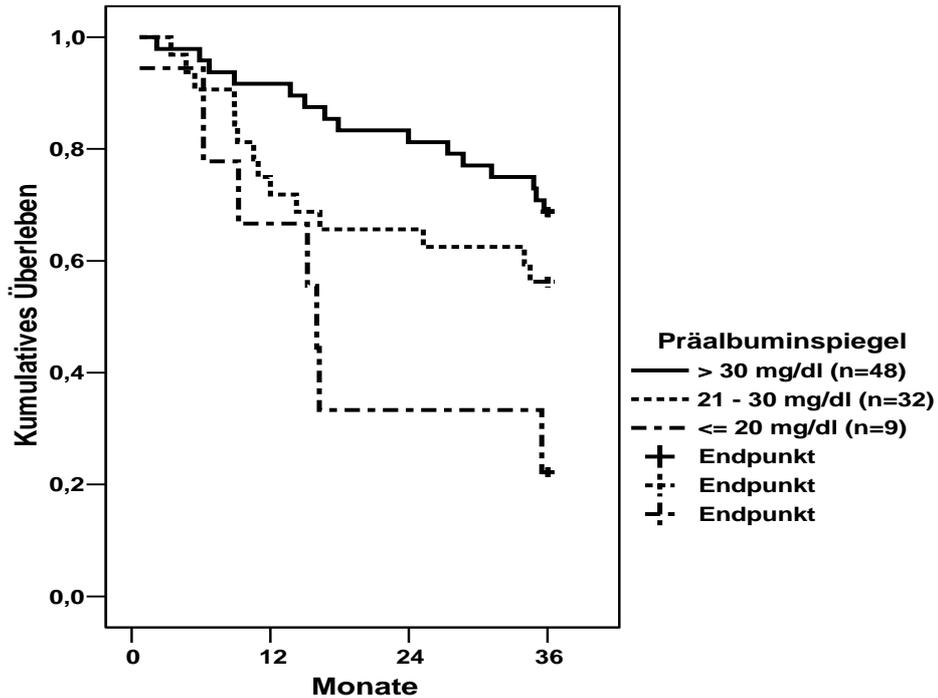


Abb. 27a: Überleben in Abhängigkeit vom Präalbumin (Eingruppierung I, $p < 0.01$)

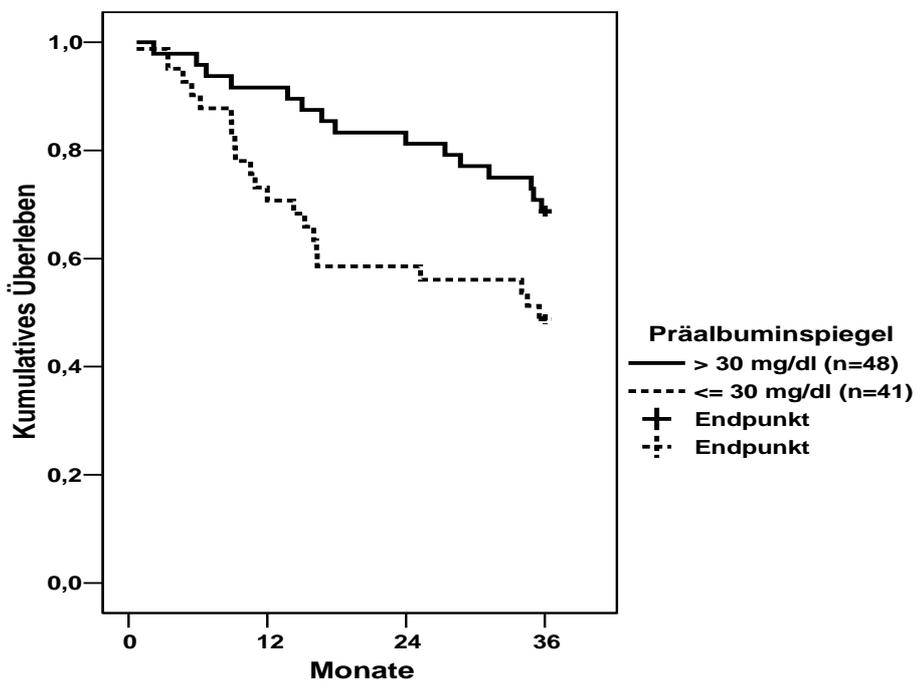


Abb. 27b: Überleben in Abhängigkeit vom Präalbumin (Eingruppierung II, $p < 0.05$)

Im Drei-Jahres-Verlauf konnten bis auf den Messzeitpunkt nach 30 Monaten vergleichbare mittlere Präalbuminspiegel festgestellt werden.

Signifikante Unterschiede zwischen den Patienten, die nach Studienende noch lebten, im Vergleich zu den Verstorbenen, waren zu den Zeitpunkten Ausgangswert und nach 24 Monaten evaluierbar (Abb. 28).

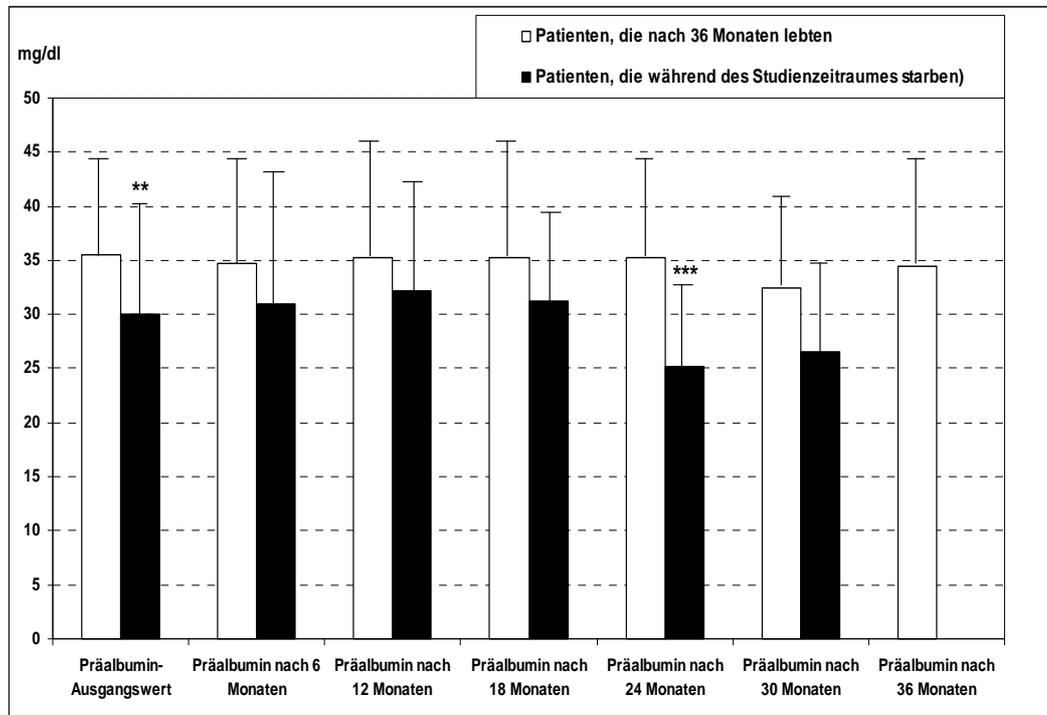


Abb. 28: Drei-Jahres-Verlauf der Präalbuminkonzentration (** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ zwischen den Gruppen)

3.2.3 Transferrin

Auch für die Transferrinkonzentration konnte zumindest für die Gruppen I (> 200 mg/dl, $n = 22$), II ($161 - 200$ mg/dl, $n = 55$) und III (≤ 160 mg/dl, $n = 13$) eine statistisch hochwahrscheinliche Differenz zwischen den Überlebenskurven demonstriert werden (Abb. 29). Für die Einteilung II in die Gruppen IV (> 200 mg/dl) und V (≤ 200 mg/dl) wurde das Signifikanzniveau gering verfehlt ($p=0.15$). Das bedeutet insbesondere für die Patienten mit stark erniedrigtem Transferrinspiegel ein erhöhtes Mortalitätsrisiko.

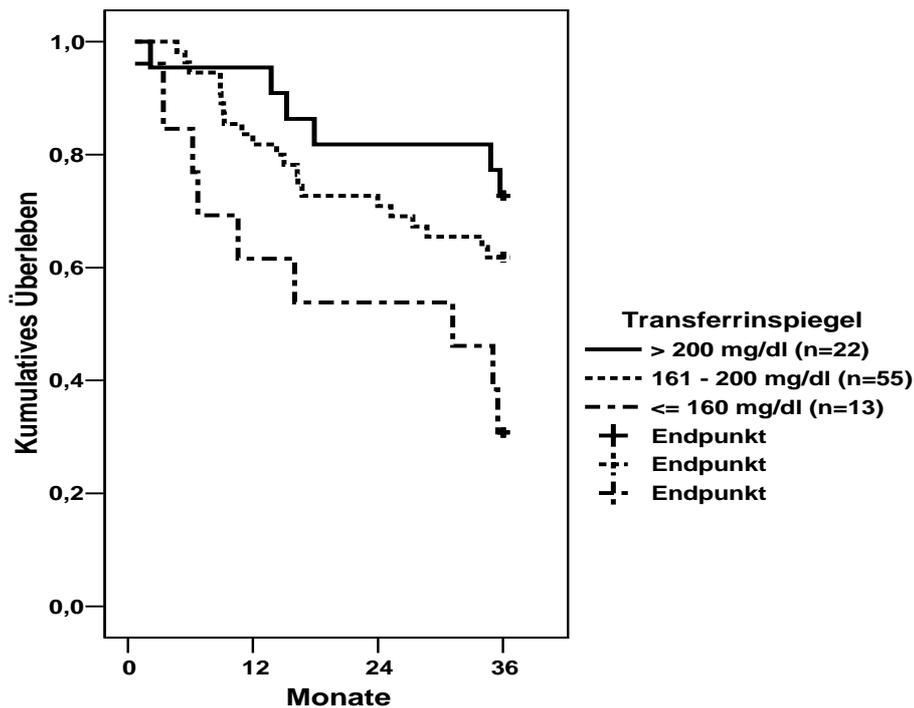


Abb. 29: Überleben in Abhängigkeit von der Transferrinkonzentration (Eingruppierung I, $p < 0.01$)

3.2.4 CRP

Eine erhöhte CRP- Konzentration ≥ 10 mg/l (Gruppe V, $n = 33$) im Vergleich zu Werten < 10 mg/l (Gruppe IV, $n = 57$) beeinflusste das Drei-Jahres-Überleben signifikant (Abb. 30a).

Bemerkenswert war allerdings, dass bei der Abtrennung einer Gruppe II mit leichtem Anstieg der Inflammation (CRP: 10 – 24 mg/dl, $n = 22$) von einer Gruppe III mit starker Inflammation (CRP ≥ 25 mg/dl, $n = 11$) nicht die Höhe des Entzündungsgrades, sondern die Feststellung des Vorliegens einer erhöhten Inflammation bei all diesen Patienten zu einer statistischen Signifikanz führte (Abb. 30b).

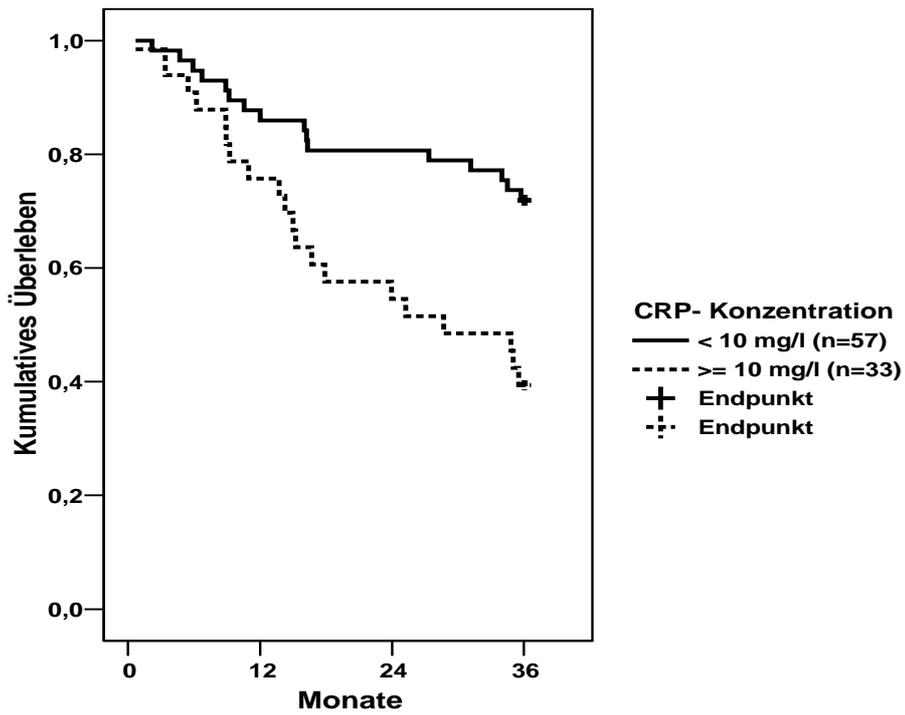


Abb. 30a: Überleben in Abhängigkeit von der CRP- Konzentration (Eingruppierung II, $p < 0.01$)

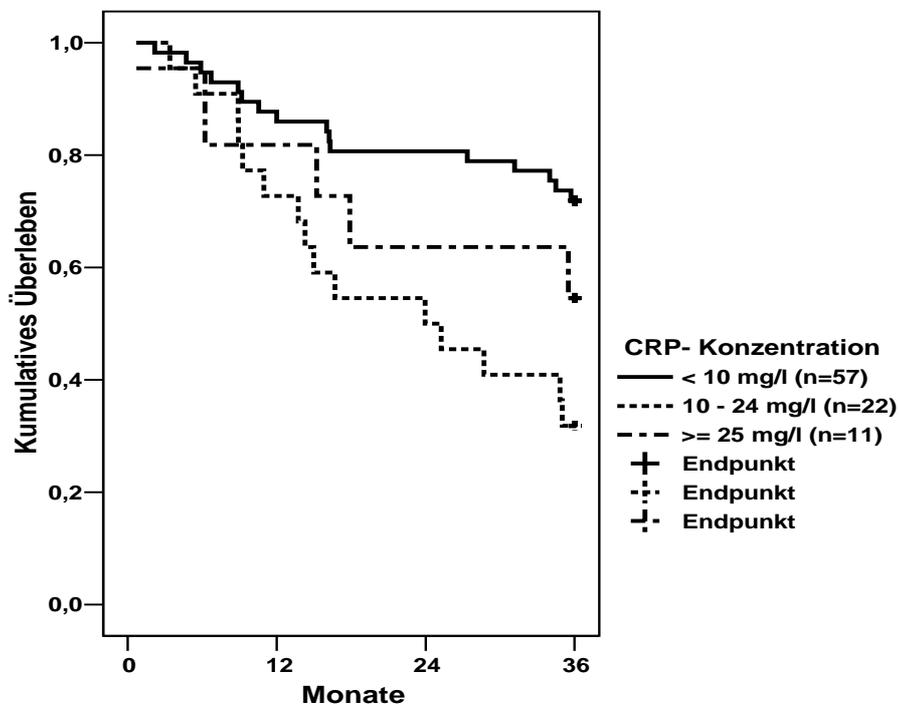


Abb. 30b: Überleben in Abhängigkeit von der CRP- Konzentration (Eingruppierung I, $p < 0.01$)

Zu keinem Messzeitpunkt im Drei-Jahres-Verlauf waren die mittleren CRP-Konzentrationen im Gesamtkollektiv verändert. Allerdings unterschieden sich die Patienten, die nach Studienabschluss lebten, im Vergleich zu den Verstorbenen, signifikant im Inflammationsstatus zu den Zeitpunkten 6 und 24 Monate (Abb. 31).

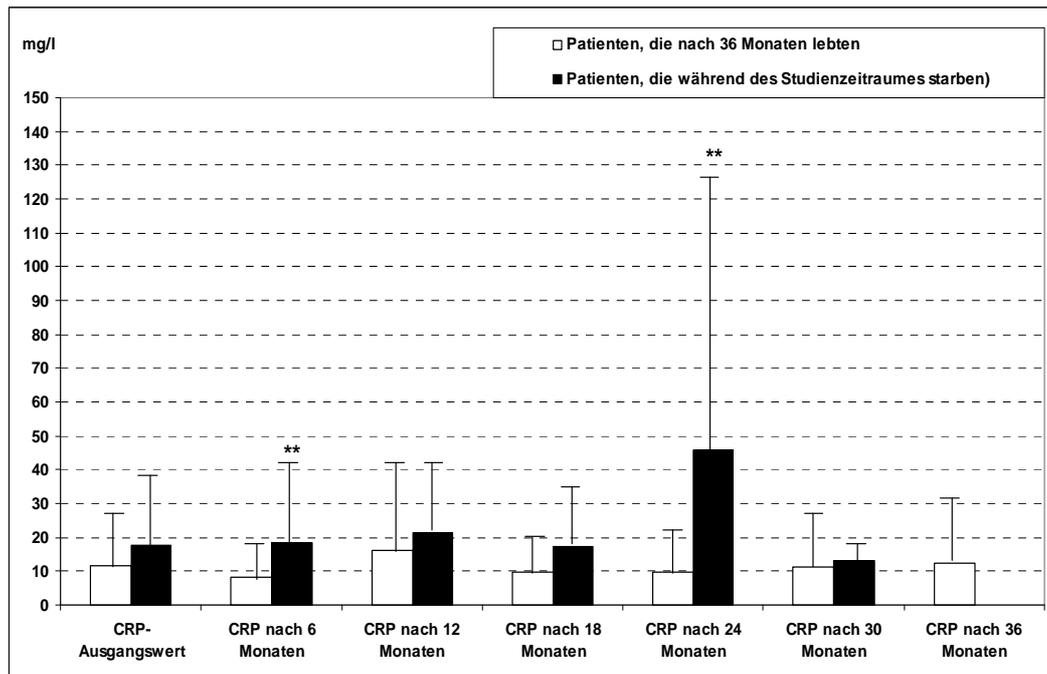


Abb. 31: Drei-Jahres-Verlauf der CRP- Konzentration (** $p < 0.01$ zwischen den Gruppen)

3.2.5 25-OH-Vitamin D₃

Besonders bemerkenswert war die nachgewiesene Mortalitätsprädiktion des 25-OH-Vitamin D₃- Spiegels (Cholecalciferol) und nicht des 1.25-(OH)₂- Vitamin D₃- Spiegels (Calcitriol), in der die Überlebenskurven von Patienten mit einem Wert > 30 nmol/l (Gruppe I, $n = 51$) im Vergleich zu einer Konzentration ≤ 30 nmol/l (Gruppe II, $n = 39$) signifikant differierten (Abb. 32).

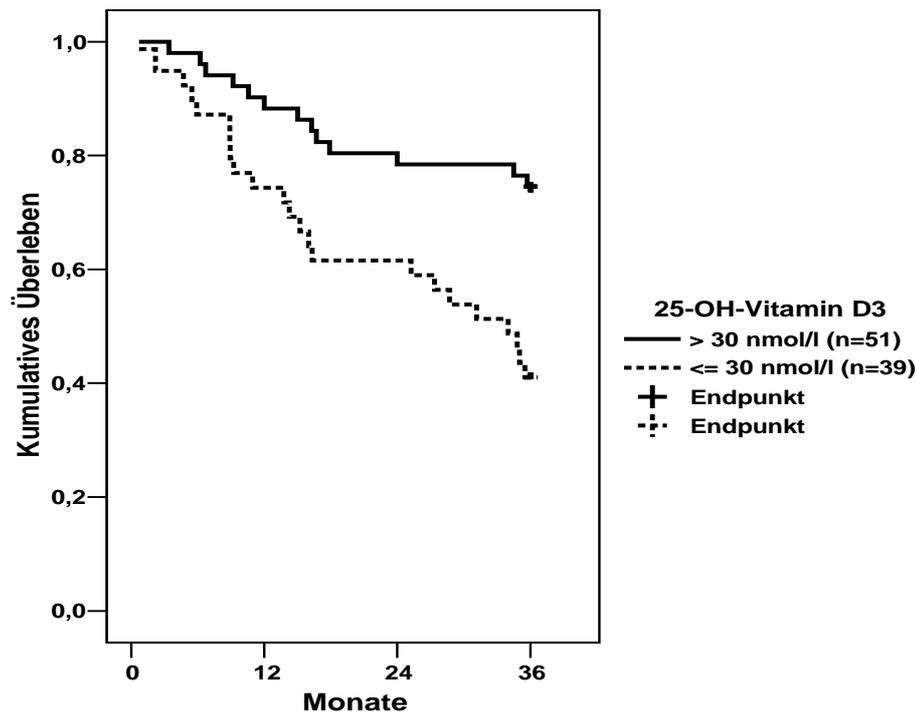


Abb. 32: Überleben in Abhängigkeit vom 25-OH-Vitamin D₃- Spiegel ($p < 0.01$)

3.2.6 Sonstige Laborparameter

Für die übrigen laborchemischen Ernährungswerte Protein, Lipoprotein (a), Cholesterol (Einteilung I und II), Triglyzeride, LDL- Cholesterol sowie HDL- Cholesterol und die Parameter des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels Serumcalcium, Serumphosphat (Einteilung I und II), Calcium- Phosphat-Produkt, Parathormon sowie 1.25-(OH)₂-Vitamin D₃ konnte ein **prädiktiver Einfluss auf das Überleben** der beobachteten HD- Patienten in Abhängigkeit von der entsprechenden Serumkonzentration **nicht** nachgewiesen werden.

Die Überlebenskurven für die als kardiovaskuläre Risikofaktoren geltenden Laborwerte LDL- Cholesterol und Lipoprotein (a) wurden graphisch dargestellt (Abb. 33 und 34).

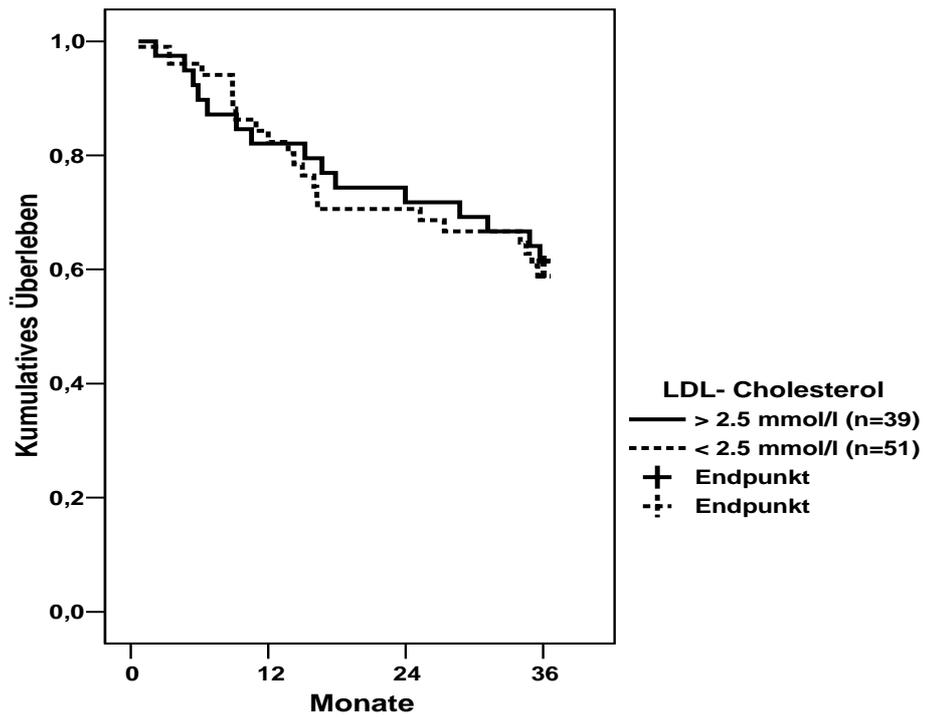


Abb. 33: Überleben in Abhängigkeit vom LDL- Cholesterolspiegel (n.s.)

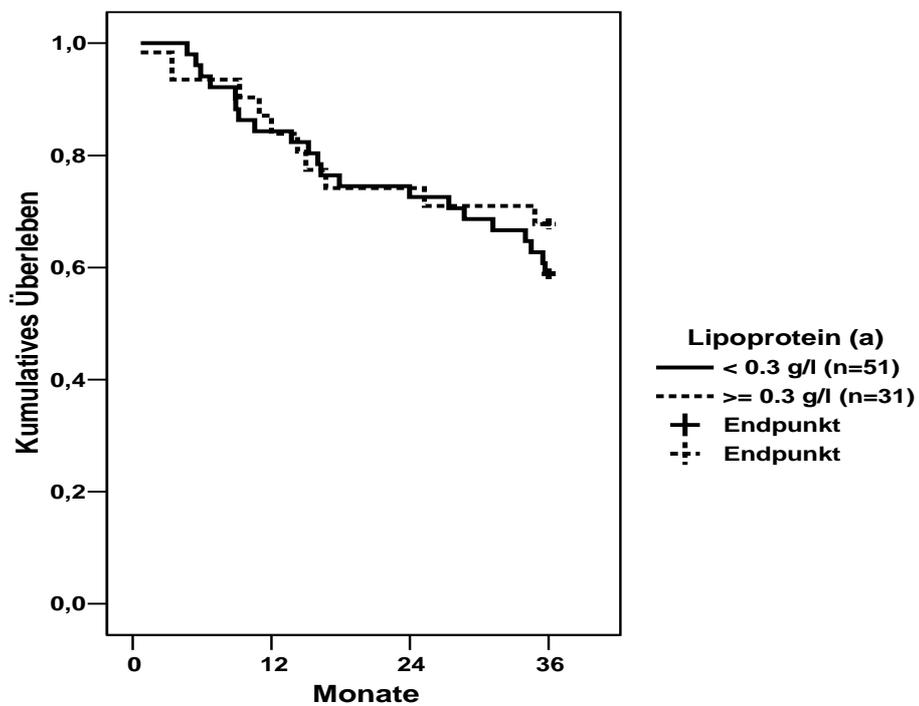


Abb. 34: Überleben in Abhängigkeit von der Lipoprotein (a)- Konzentration (n.s.)

3.3 Bioelektrische Impedanzmessung

3.3.1 Phasenwinkel

Der Phasenwinkel φ als Ausdruck der Zusammensetzung der Zellen (u.a. Proteine, Wasser) war bei 28 Patienten (31 %) $> 6^\circ$, das einem sehr guten Ernährungsstatus entspricht. Bei 32 % (36 %) war φ zwischen $4.6 - 6^\circ$, das ein moderater bis leicht reduzierter Ernährungszustand bedeutet, und bei 30 Patienten (33 %) war $\varphi \leq 4.5^\circ$. Wobei von letzteren nur 22 Patienten (24 %) als deutlich mangelernährt zählen können, denn nur bei diesen war eine Hyperhydratation (Wasser % < 55 %) sicher auszuschließen.

Die Mortalität wurde signifikant durch die Höhe des Phasenwinkels φ und unabhängig von der vorgenommenen Patientengruppierung beeinflusst. In der *Abb. 35* wurde die Eingruppierung I dargestellt. Für die Eingruppierung II ergab sich ein ähnliches Bild (*nicht abgebildet*) mit der gleichen statistischen Signifikanz.

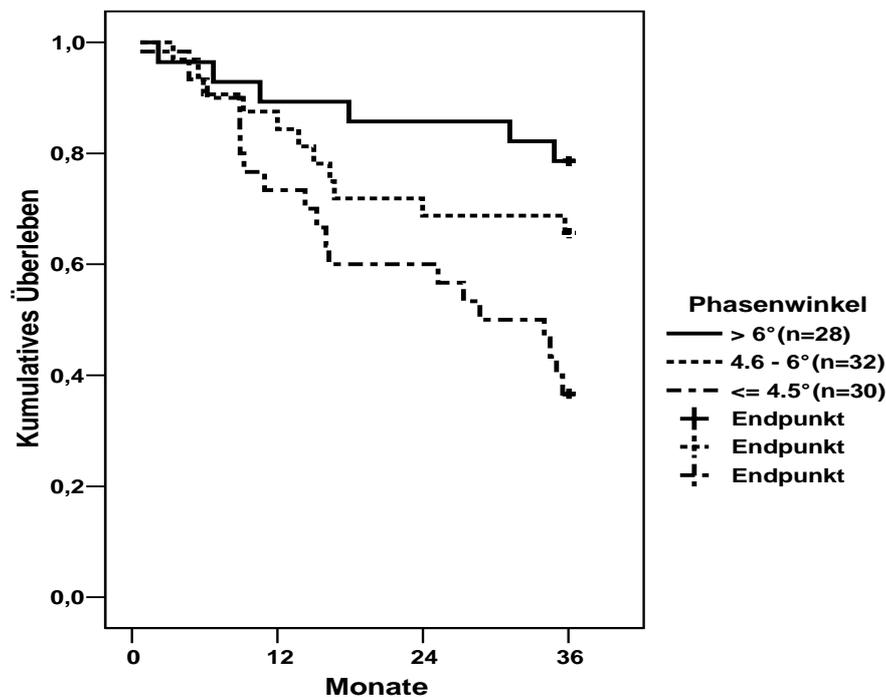


Abb. 35: Überleben in Abhängigkeit vom Phasenwinkel (Eingruppierung I, $p < 0.01$)

3.3.2 Verhältnis der extrazellulären Masse zur Körperzellmasse

Eine deutliche Verschiebung der Körperzusammensetzung zugunsten der extrazellulären Masse (ECM) und damit zur Abnahme der Körperzellmasse (BCM) konnte bei 40 Patienten (44 %) mit einem ECM/BCM- Verhältnis > 1.1 im Vergleich zu 50 Patienten (56 %) mit einem ECM/BCM ≤ 1.1 nachgewiesen werden. Das Überleben wurde durch einen erhöhten Quotienten beider Zellmassen signifikant beeinträchtigt (Abb. 36).

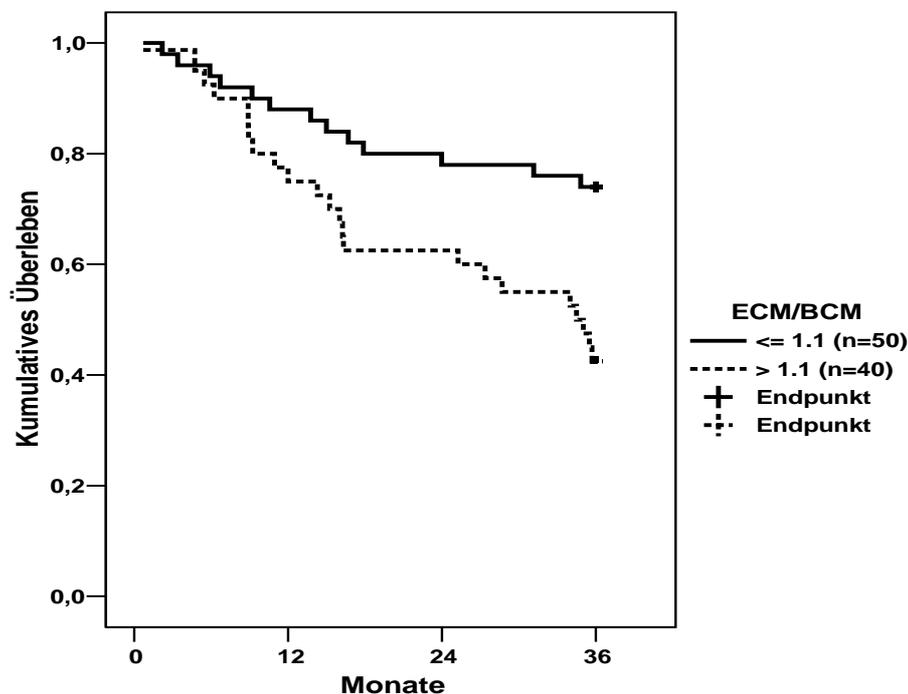


Abb. 36: Überleben in Abhängigkeit vom Verhältnis ECM/BCM ($p < 0.01$)

3.3.3 Weitere Analytik der Körperzusammensetzung

Bei der Auswertung der einzelnen Komponenten des Organismus wurden deren prozentualen Anteile am Körpergewicht und nicht die Absolutwerte berücksichtigt, weil unter den Patienten das Körpergewicht {KG: 71.1 ± 15.1 kg, Spannweite (♀): 41.5 – 97.5 kg, Spannweite (♂): 47.4 – 113.5 kg} ziemlich differierte.

Für die prozentuale Körperzellmasse (BCM %) konnte bei 16 Patienten (17.8 %) ein Wert > 40 %, bei 42 Patienten (47.6 %) ein Wert zwischen 31 und 40 % und bei 32 Patienten (35.6 %) ein Wert ≤ 30 % bestimmt werden. Das Überleben scheint bei Patienten mit niedriger BCM % vermindert zu sein (Abb. 37).

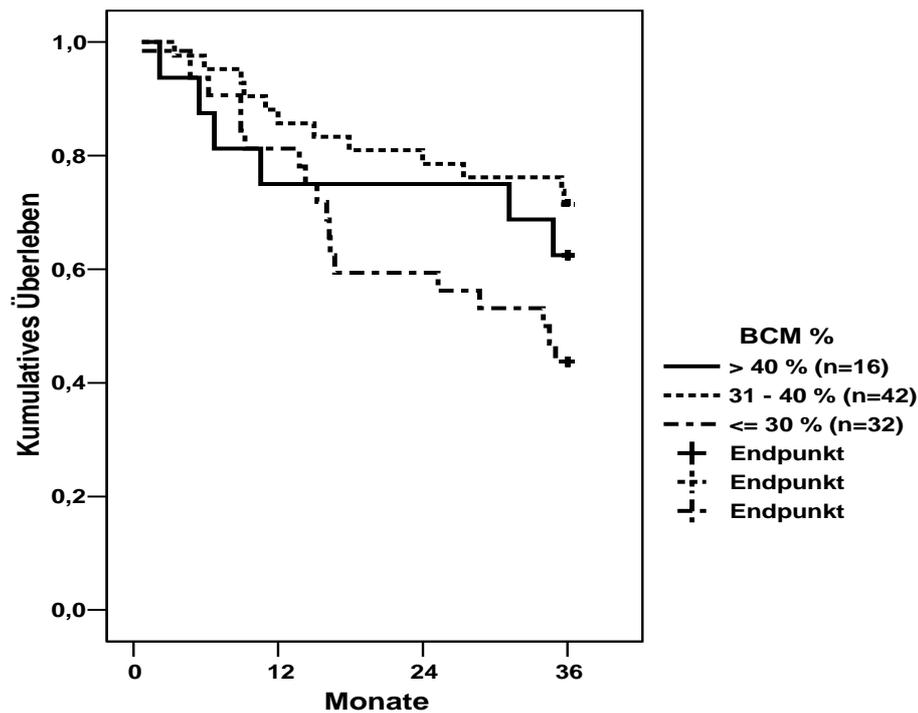


Abb. 37: Überleben in Abhängigkeit von der prozentualen Körperzellmasse (BCM %, $p=0.05$)

Eine prozentuale Fettmasse (Fett %) < 20 % wurde bei 11 Patienten (12 %), zwischen 20 und 35 % bei 54 Patienten (60 %) und > 35 % bei 25 Patienten (28 %) gefunden. Aus den Überlebenskurven (Abb. 38) zeigte sich die Tendenz, dass Patienten mit geringer Fett % zu einer höheren Mortalität neigten, wobei die statistische Signifikanz ($p=0.24$) nicht erreicht wurde. Im Prinzip bestätigte dieses Ergebnis die Daten zur gemessenen Mortalität der verschiedenen BMI- Gruppen.

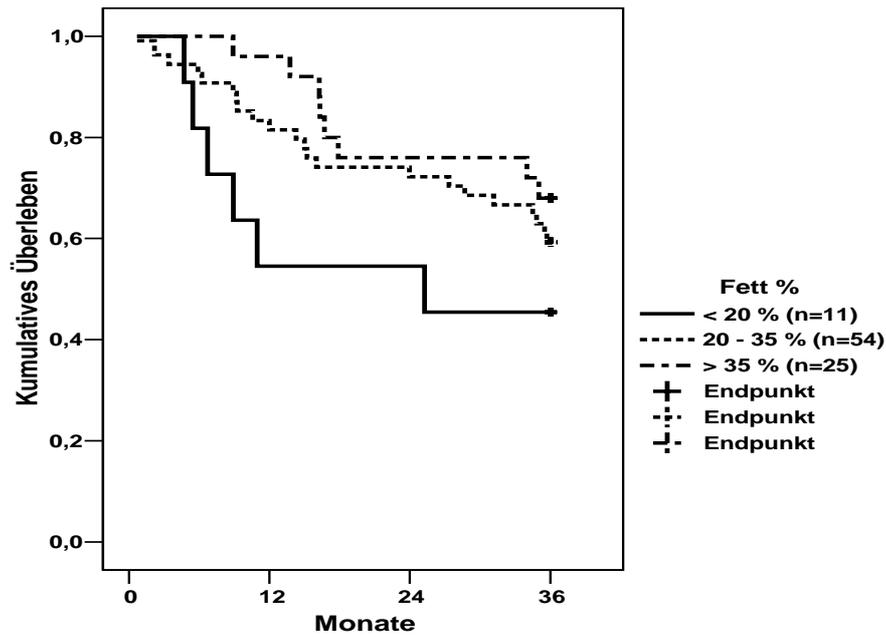


Abb. 38: Überleben in Abhängigkeit von der prozentualen Fettmasse (Fett %, n.s.)

Nur 6 Patienten (7 %) hatten nach der Dialyse einen prozentualen Wasseranteil (Wasser %) > 60 %. Das verringerte Überleben dieser hyperhydrierten Patienten (Abb. 39) verfehlte nur knapp ($p=0.10$) das Signifikanzniveau.

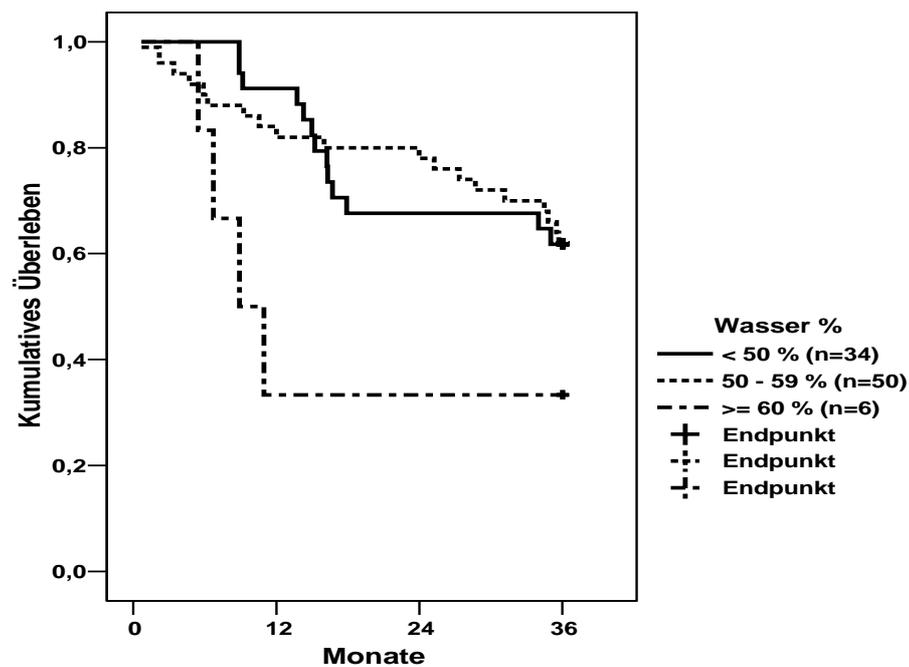


Abb. 39: Überleben in Abhängigkeit vom prozentualen Wasseranteil (Wasser %, n.s.)

3.4 Wertigkeit der einzelnen Parameter bezüglich der Mortalitätsprädiktion

Die Abb. 40 gibt einen Überblick über die Wertigkeit verschiedener Studienparameter hinsichtlich ihrer Mortalitätsprädiktion. Aus den Reihen der Untersuchungsscores waren der MIS (2.8 faches Mortalitätsrisiko bei ≥ 10) und bei den Ernährungsparametern der Präalbuminspiegel (2.2 faches Mortalitätsrisiko bei ≤ 20 mg/dl) die überzeugendsten.

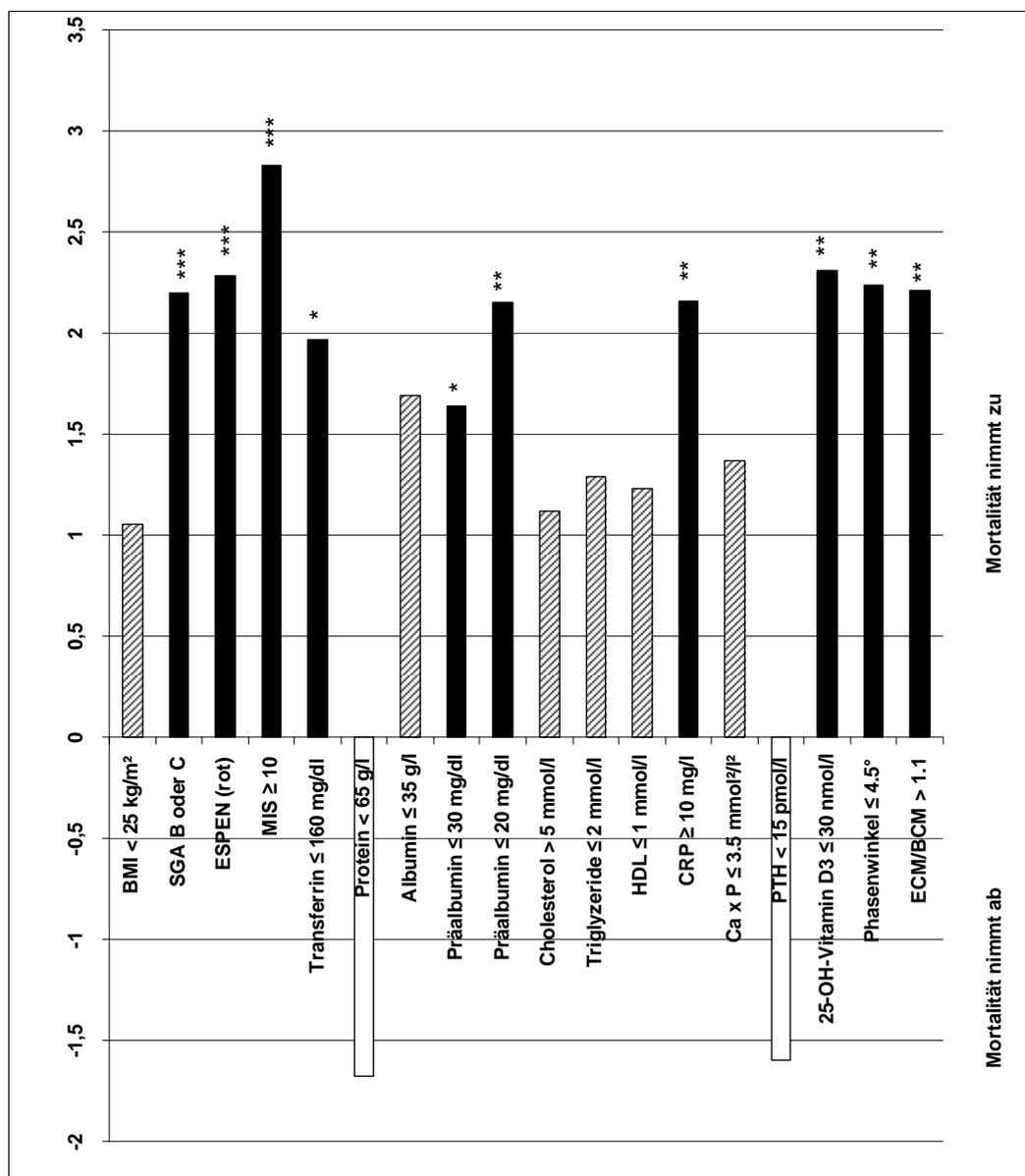


Abb. 40: Drei-Jahres-Mortalitätsrisiko für ausgewählte untersuchte Parameter

(* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$)

Bemerkenswert waren aber auch die Resultate für den Phasenwinkel (2.2 faches Mortalitätsrisiko bei $\leq 4.5^\circ$), die CRP- Konzentration (2.2 faches Mortalitätsrisiko bei ≥ 10 mg/l), den 25-OH-Vitamin D₃- Spiegel (2.3 faches Mortalitätsrisiko bei ≤ 30 nmol/l) sowie die PTH- Konzentration (1.6 fache Mortalitätsrisikosenkung bei < 15 pmol/l, n.s.).

3.5 Korrelationsanalysen zwischen den untersuchten Parametern

In den Korrelationsanalysen wurden die diversen Parameter sowohl innerhalb ihres Zuordnungsbereiches, aber auch über ihren Bereich hinaus auf ihre Beziehung zueinander untersucht.

a) Untersuchungsscores

Zwischen den einzelnen Untersuchungsscores bestand im χ^2 - Test bei der Patientengruppierung zwischen MIS und ESPEN- Score eine 87 %-ige, zwischen MIS und SGA eine 89 %-ige sowie zwischen ESPEN- Score und SGA eine 84 %-ige signifikante Übereinstimmung ($p < 0.001$).

Der MIS konnte seine Multidimensionalität durch signifikante Korrelationen mit dem Phasenwinkel (Spearman $r = -0.61$, $p < 0.001$, *Abb. 41*), ECM/BCM ($r = 0.61$, $p < 0.001$), dem Transferrin- ($r = -0.53$, $p < 0.001$), Präalbumin- ($r = -0.46$, $p < 0.001$), Albumin- ($r = -0.34$, $p < 0.001$), HDL- ($r = -0.26$, $p < 0.05$), Cholesteroll- ($r = -0.22$, $p < 0.05$) und dem CRP- Spiegel ($r = 0.34$, $p < 0.01$) sowie mit der Körperzusammensetzung (Fett %: $r = -0.33$, $p < 0.01$; Wasser %: $r = 0.33$, $p < 0.01$; BCM %: $r = -0.32$, $p < 0.01$) überzeugend bestätigen.

b) Eiweißstoffwechsel

Der Präalbuminspiegel korrelierte mit der Albumin- ($r = 0.52$, $p < 0.001$) und der Transferrinkonzentration ($r = 0.26$, $p < 0.05$) sowie mit den Parametern

der BIA: Phasenwinkel ($r = 0.54$, $p < 0.001$, *Abb. 42*), ECM/BCM ($r = -0.55$, $p < 0.001$) und BCM % ($r = 0.37$, $p < 0.001$). Albumin ($r = 0.3$, $p < 0.01$) und Transferrin ($r = 0.32$, $p < 0.01$) korrelierten ebenso mit dem Phasenwinkel.

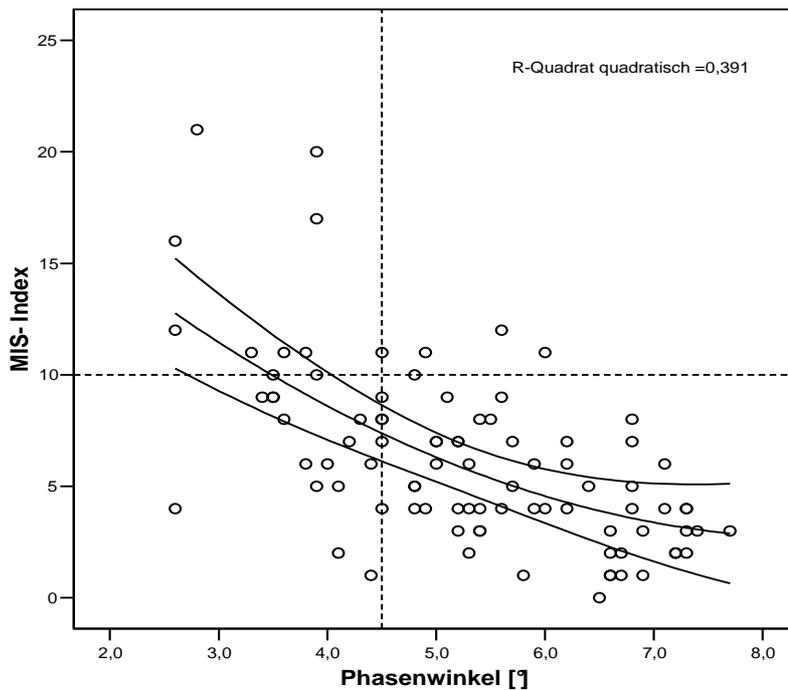


Abb. 41: Korrelationsanalyse zwischen MIS und Phasenwinkel

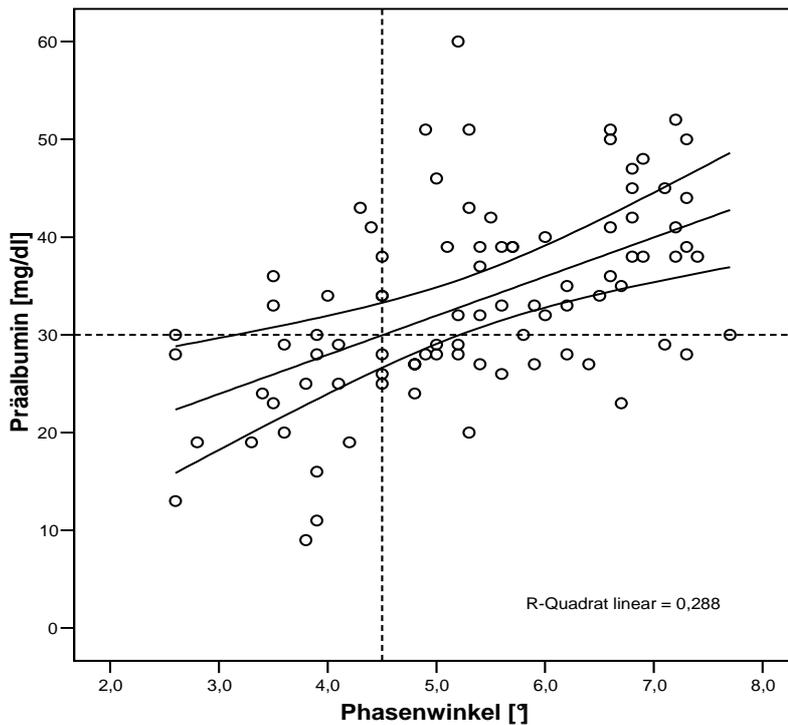


Abb. 42: Korrelationsanalyse zwischen Präalbumin und Phasenwinkel

c) Fettstoffwechsel

Eine signifikante, aber schwache Korrelation konnte zwischen Cholesterol- und Triglyzerid- ($r = 0.3$, $p < 0.01$) bzw. HDL- Konzentration ($r = 0.27$, $p < 0.01$), Triglyzeridspiegel und HDL ($r = -0.41$, $p < 0.01$), Fett % ($r = 0.22$, $p < 0.05$) bzw. BMI ($r = 0.41$, $p < 0.01$) nachgewiesen werden. Starke Zusammenhänge bestanden zwischen Fett % und Wasser % ($r = -1.0$, $p < 0.001$), Cholesterol und LDL ($r = 0.83$, $p < 0.001$), Fett % und BMI ($r = 0.68$, $p < 0.001$, *Abb. 43*) bzw. BCM % ($r = -0.50$, $p < 0.001$).

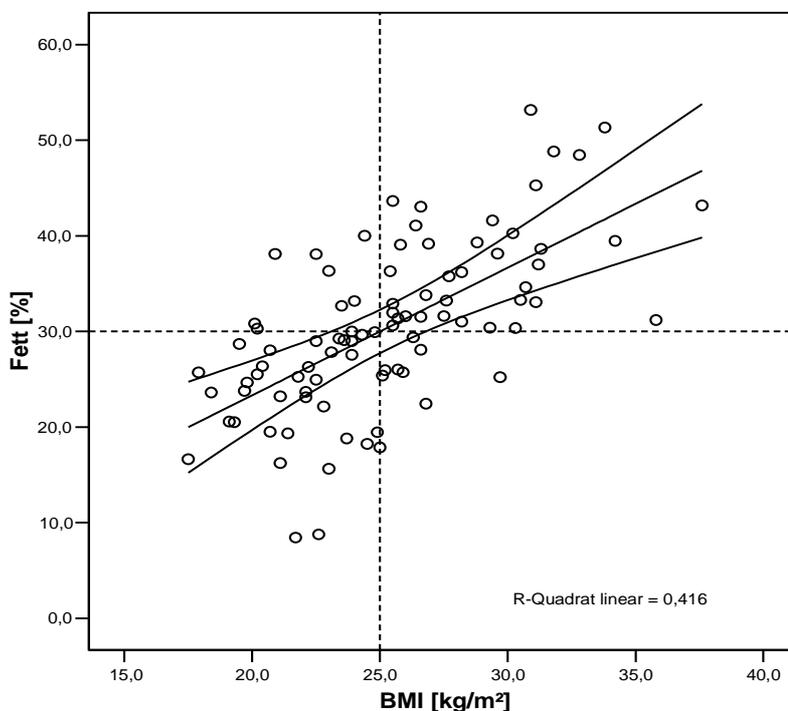


Abb. 43: Korrelationsanalyse zwischen Fett % und BMI

d) Calcium-Phosphat-Stoffwechsel

Insbesondere die signifikanten Zusammenhänge des 25-OH-Vitamin D₃-Spiegels mit den Markern des Proteinstoffwechsel (Labor, BIA) sind hervorzuheben: Phasenwinkel ($r = 0.45$, $p < 0.001$), ECM/BCM ($r = -0.45$, $p < 0.001$), MIS- Index ($r = -0.44$, $p < 0.001$), BCM % ($r = 0.42$, $p < 0.001$), Albumin ($r = 0.24$, $p < 0.05$) und Präalbumin ($r = 0.21$, $p < 0.05$).

Ansonsten waren zwischen Phosphat und Calcium-Phosphat-Produkt ($r = 0.96$, $p < 0.001$) bzw. PTH ($r = 0.25$, $p < 0.05$) sowie Calcium und PTH ($r = -0.27$, $p < 0.05$) statistische Zusammenhänge beweisbar.

e) Inflammation

Die CRP- Konzentration korrelierte negativ mit Transferrin ($r = -0.37$, $p < 0.001$), Präalbumin ($r = -0.31$, $p < 0.01$), Albumin ($r = -0.21$, $p < 0.05$) und Phasenwinkel ($r = -0.24$, $p < 0.05$) sowie positiv mit ECM/BCM ($r = 0.25$, $p < 0.05$) und Lipoprotein (a) ($r = 0.22$, $p < 0.05$).

Bei deutlich mangelernährten Patienten (Albumin ≤ 35 g/l, Präalbumin ≤ 20 mg/dl oder Phasenwinkel $\varphi \leq 4.5^\circ$) ist die Inflammation am stärksten ausgeprägt (Tab. 5).

Tab. 5: CRP- Werte in Abhängigkeit von Proteinstatus und BIA

	Anzahl der Patienten	CRP	p-Level
Albumin: > 40 g/l	55	10.9 ± 11.9	< 0.01
Albumin: 36 – 40 g/l	22	12.7 ± 20.0	
Albumin: ≤ 35 g/l	13	28.5 ± 30.6	
Präalbumin: > 30 mg/dl	48	10.1 ± 9.7	< 0.001
Präalbumin: 21 – 30 mg/dl	32	13.8 ± 19.5	
Präalbumin: ≤ 20 mg/dl	9	35.9 ± 33.7	
Phasenwinkel: > 6°	28	9.7 ± 11.5	< 0.05
Phasenwinkel: 4.6 – 6°	32	10.6 ± 12.5	
Phasenwinkel: ≤ 4.5°	30	21.3 ± 26.0	

f) Bioimpedanz

Der Phasenwinkel hatte zu ECM/BCM eine signifikante invers- kubische Beziehung (Abb. 44). Zu beachten ist, dass bei Hämodialysepatienten ein Phasenwinkel $\varphi = 4.5^\circ$ einem ECM/BCM- Verhältnis von 1.3 entspricht. Beide Parameter waren Ausdruck der Körperzellmasse bzw. damit der Muskelmasse und Zellaktivität.

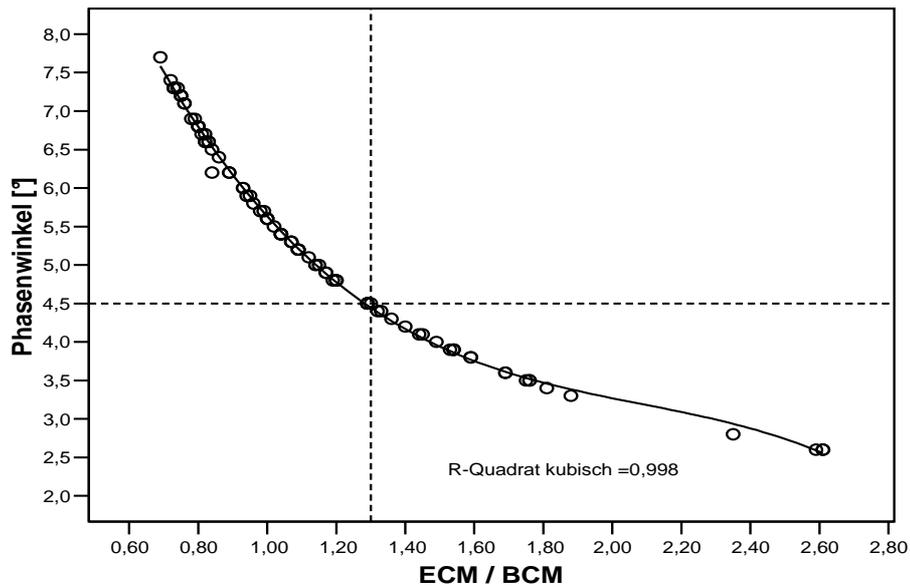


Abb. 44: Korrelationsanalyse zwischen Phasenwinkel und ECM/BCM

In Abb. 45 wurde die signifikante Korrelation zwischen Phasenwinkel und BCM % ($r = 0.78$, $p < 0.001$) graphisch dargestellt, für ECM/BCM und BCM % gilt dementsprechend invers ein Korrelationskoeffizient $r = -0.78$ ($p < 0.001$).

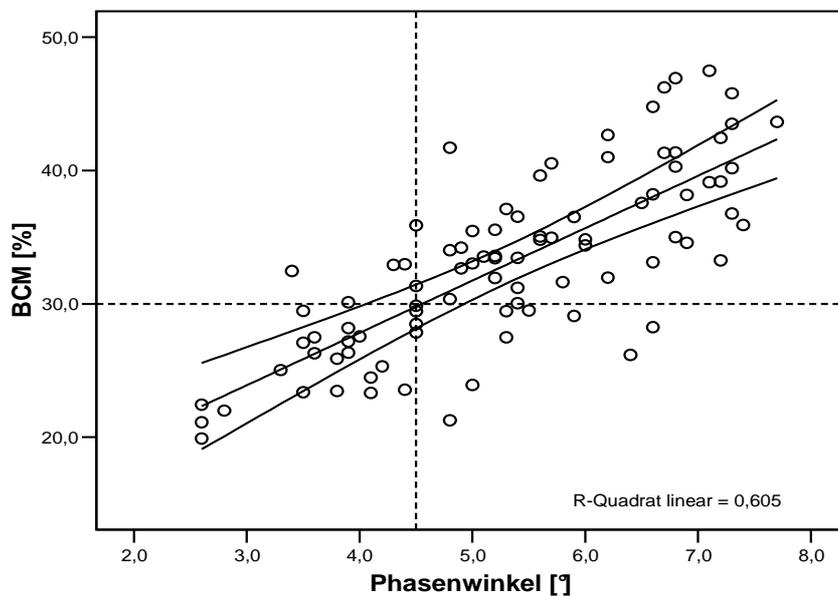


Abb. 45: Korrelationsanalyse zwischen Phasenwinkel und BCM %

4 DISKUSSION

Das MIA- Syndrom spielt eine bedeutende, möglicherweise eine entscheidende Rolle für die Lebensqualität und das Überleben der Dialysepatienten. Deshalb sind diagnostische Möglichkeiten und geeignete Therapiemaßnahmen individuell für deren Überleben, aber auch für das Gesamtkollektiv hinsichtlich der Prävalenz und der damit verbundenen medizinischen und ökonomischen Bedeutung von außerordentlicher Relevanz.

4.1 Prävalenz des MIA- Syndroms

Bereits in der Prävalenz, da ca. ein Fünftel bis ein Drittel aller Dialysepatienten [3, 59, 92] vom MIA- Syndrom betroffen sind, zeigt sich, dass dieses komplexe Krankheitsbild zum klinischen Alltag des Arztes, der sich mit der chronischen Niereninsuffizienz befasst, gehört. Immerhin sind sogar 6-8 % der HD- Patienten [82] schwer mangelernährt.

Das Vorliegen des MIA- Syndroms wird allerdings unterschiedlich diskutiert, da in den vorliegenden Studien verschiedene Parameter zur Diagnostik herangezogen werden. Auch wird zwar allgemein auf die diagnostischen Möglichkeiten (Screening- Optionen) zur Charakterisierung des Ernährungsstatus in den Leitlinien von DGEM [32, 119], ESPEN [79] und in den aktuellen EBPB [47] hingewiesen, eine Empfehlung für die Priorität einer einzelnen Methode zum Beweis einer Mangelernährung als Komorbidität bei chronischer Niereninsuffizienz, wird jedoch nicht gegeben. In einer Consensus- Schrift von Locatelli *et al.* [88] und in einem Übersichtsartikel von Pupim *et al.* [123] werden die geeigneten Messinstrumente zum Monitoring des Ernährungszustandes von

Dialysepatienten vorgestellt. Anhand der Studienlage ist festzustellen, dass zur Bestätigung einer Malnutrition in der terminalen Niereninsuffizienz aufgrund der simplen Bestimmbarkeit und der meist routinemäßigen Evaluation bisher am häufigsten der BMI [14, 22, 64, 66, 83], die Albuminkonzentration [14, 31, 64], der Präalbuminspiegel [14, 44, 140] und der SGA- Score [29, 38, 44, 96, 123] besondere Berücksichtigung fanden. Die vektorielle BIA hat sich dagegen mittlerweile bei Dialysepatienten zwar zur Bestimmung des Hydratationszustandes [30, 118] und zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate [90] bei Nierenfunktionseinschränkung bewährt, für die Bestimmung des Ernährungszustandes hingegen existieren bisher allerdings nur wenig zuverlässige Daten [22].

Wenn man mehrere Ernährungsparameter (Untersuchungsscore und Präalbumin oder BIA) zur Diagnostik des Ernährungsstatus nutzt, wie es in dieser Untersuchung erfolgte, und miteinander kombiniert, dann lässt sich ziemlich exakt das MIA- Syndrom, das in unserer Patientengruppe bei 17 % der untersuchten HD- Patienten lag, verifizieren. Es war sowohl klinisch in Form einer reduzierten Muskel- und Fettmasse sowie eines leicht erhöhten Hydratationszustandes, paraklinisch insbesondere durch die verminderte Synthese von Proteinen (Transferrin, Präalbumin, Albumin) und Hormonen (verstärkter Mangel an 25-OH-Vitamin D₃, erhöhte rhuEPO- Resistenz) als auch bioelektrisch durch die Abnahme der Körperzellaktivität (Phasenwinkel) und der Verschiebung der körperlichen Zusammensetzung (ECM/BCM, BCM %, Fett %, Wasser %) gekennzeichnet.

Beim Vergleich von HD- Patienten zu Patienten mit präterminaler chronischer Niereninsuffizienz [34] oder zu inzidenten diabetischen Dialysepatienten im Verlauf eines Jahres [122] waren sowohl die Abnahme der glomerulären Filtrationsrate als auch die zunehmende Dauer der Dialysebehandlung Risikofaktoren für die Entstehung einer Eiweißmangelernährung. Keine Überraschung war deshalb sicherlich, dass in dieser Studie über 36 Monate das Körpergewicht, der BMI und die

Serumalbumin- Konzentration sich durchschnittlich um 0.7 kg, 0.3 kg/m² bzw. 1 g/l jeweils pro Jahr verringerten. Dies verdeutlicht, dass unter der HD selbst und mit deren zunehmender Therapiedauer sowie bei vorliegenden weiteren Stoffwechselstörungen wie z.B. Diabetes mellitus die körperliche Substanz abnimmt, so dass die Gefahr einer Malnutrition zunimmt und damit auch die Zahl der Neuerkrankung am MIA- Syndrom bzw. seiner Folgen ansteigen wird.

Somit gewinnt das Wissen um eine möglichst genaue Prävalenz des MIA- Syndroms erheblich an Bedeutung, um einerseits die Prognose der Patienten zu verbessern und andererseits die medizinischen Folgekosten zu reduzieren.

4.2 Diagnostische Verfahren

a) BMI

Der BMI kann im Rahmen einer singulären Bestimmung nur eingeschränkt als Ernährungsmarker berücksichtigt werden. Im Vergleich mit bisherigen Daten [88] zeigte sich auch in dieser Arbeit, dass dieser Parameter sehr gut zumindest den Lipidstoffwechsel (Triglyzeride) und die Fettdepots abbildete. Auf den BMI als korrigiertes Maß des Körpergewichtes zur Körperlänge sollte deshalb für die Einschätzung des Fettstatus bei Dialysepatienten nicht verzichtet werden. Anhand dieser vorliegenden und bereits erster publizierter Daten [44, 66, 106, 143] sollte man allerdings nicht erst bei einem BMI- Wert < 20 kg/m² die Diagnostik einer Malnutrition bei Dialysepatienten forcieren, sondern bereits bei BMI- Werten < 23 kg/m². Darunter nimmt bei dieser Population die Gefahr einer Mangelernährung drastisch zu [66].

Bei regelmäßiger Verlaufsmessung des BMI können Risikopatienten, die entweder einen BMI < 23 kg/m² haben oder durch eine unerwünschte

Gewichtsabnahme auch einen unerwünschten BMI- Verlust erleiden, identifiziert werden. Falls sich die Körperlänge nicht ändert (cave: Amputationen!), entspricht der Verlust des Körpergewichtes dem Abnahmegrad des BMI. Eine mehr als 10 %-ige Verminderung des BMI, insbesondere innerhalb von 3 Monaten, bedarf dringend einer weiterführenden Diagnostik.

b) Untersuchungsscores (SGA, NRS, MIS)

Mit Hilfe des SGA- Scores [29] ist es sehr gut möglich den Ernährungsstatus von HD- Patienten zu evaluieren, um eine Malnutrition zu diagnostizieren. Besonders bemerkenswert war, dass die entsprechenden SGA- Stufen A, B oder C durch die Marker des Proteinstoffwechsels Präalbumin und Transferrin, aber auch durch die bioelektrische Impedanz (Phasenwinkel, körperliche Zusammensetzung) bestätigt werden. Unsere Ergebnisse stimmen damit nicht mit kürzlich publizierten Daten [23, 65] überein, in denen die Zuverlässigkeit des SGA- Scores in Frage gestellt wurde und die entgegen früherer Arbeiten [38, 123] dessen Nützlichkeit bezweifelten. Sicherlich sollte bei der Einstufung der Patienten in die SGA- Gruppen A, B oder C [29] mehr Wert auf den Gewichtsverlust und die körperliche Untersuchung hinsichtlich Muskel- und Fettmasse sowie den Hydratationszustand gelegt werden. Zu letzterem sind allerdings klinische Erfahrung und Kenntnisse über die zu untersuchenden Körperregionen nötig [44, 123].

Auch der ESPEN- Score NRS (2002) eignet sich außerordentlich gut, mangelernährte Dialysepatienten zu identifizieren. Eine Übereinstimmung mit den wichtigsten Ernährungsparametern des Protein- und des Fettmetabolismus sowie mit der BIA war nachvollziehbar. Bisher ist die Anwendung des NRS bei hospitalisierten Patienten ausreichend untersucht [79], nun zeigen unsere Daten den zuverlässigen, sicheren und einfachen Einsatz bei HD- Patienten.

Der Malnutrition- Inflammation- Score (MIS), ein neuer dialysespezifischer Untersuchungsscore von Kalantar-Zadeh *et al.* [68, 69], verifiziert durch seine Multidimensionalität (Gewichts- und Ernährungsanamnese, körperliche Untersuchung, spezielle laborchemische Ernährungsmarker) am deutlichsten die Dialysepatienten mit einer Malnutrition. Das konnte nicht nur anhand der diagnostischen Ernährungsparameter Präalbumin, Transferrin, Phasenwinkel und BIA- gemessene Körperzusammensetzung, wie bei den beiden anderen Untersuchungsscores, sondern auch mittels der Albuminspiegel und des BMI bewiesen werden. Weiterhin stellte sich für den MIS die deutlich signifikante Beziehung der Malnutrition zur Inflammation und zur Erythropoietinresistenz dar. Ähnliche Ergebnisse wurden kürzlich beim statistischen Korrelationsvergleich des MIS mit dem SGA, klinischen, laborchemischen und bioelektrischen Daten in einer Population von 50 PD- Patienten gefunden [1].

c) Laborparameter

Seit längerem ist eine Reihe von Laborparametern zur diagnostischen Einschätzung des Ernährungszustandes von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz bekannt. Im Speziellen standen bisher die Marker des Proteinstoffwechsels Albumin, Präalbumin und Transferrin und das CRP für die Inflammation im Vordergrund [119, 123, 129, 152]. In unserer Arbeit konnte ein großes Spektrum an routinemäßig durchgeführten Labormarkern miteinander verglichen werden. Am besten eignete sich der Präalbuminspiegel (≤ 30 mg/dl) gegenüber Albumin (≤ 35 g/l) und Transferrin (≤ 160 mg/dl) die Risikopatienten für eine Malnutrition herauszufiltern. Auch die unklare Mikroinflammation ($10 \text{ mg/l} \leq \text{CRP} < 50$ mg/l) war ein Hinweis für das Vorliegen eines MIA- Syndroms. Die Parameter des Lipid- und Calcium-Phosphat-Stoffwechsel waren für die Einschätzung des Ernährungsstatus nur bedingt auswertbar, da doch therapeutisch häufig Statine zur Senkung der Fette bzw. Phosphatbinder und

Vitamin D zur Reduktion von Phosphat und Parathormon eingesetzt wurden. Stark verminderte Lipid- und Serumphosphatwerte ohne wesentliche Behandlungseffekte sollten aber richtungsweisend für eine Malnutrition sein. [153, 156]

Nicht unerwähnt bleiben sollte der in dieser Arbeit erstmals nachgewiesene niedrige 25-OH-Vitamin D₃- Spiegel bei den mangelernährten Patienten. Es ist daher zu vermuten, dass die Malnutrition oder das MIA- Syndrom selbst zu einem Vitamin D- Mangel oder zu einem erhöhten Vitamin D- Bedarf führen.

d) BIA

Die bioelektrisch bestimmte Körperzusammensetzung ist nicht nur zur Evaluation des Hydratationszustandes, sondern auch zur Verifizierung des Ernährungsstatus tauglich. Allerdings ist der Gebrauch der bioelektrischen Impedanzanalyse bei chronischen Hämodialysepatienten mit methodologischen Problemen assoziiert. Es müssen der wechselnde Hydratationsstatus bei diesen Patienten, die Überschätzung der Magermasse vor allem bei der BIA- Messung vor der Dialyse oder durch eine mögliche Hyperhydratation nach der Dialyse sowie die Elektrolytverschiebungen durch die Hämodialyse selbst erwähnt werden. [18, 30, 33, 125] Im Vergleich zur Magermasse wiesen unsere Daten auf eine sehr gute Eignung des Phasenwinkels φ bzw. des Quotienten aus extrazellulärer und Körperzellmasse (ECM/BCM) zur Bestimmung des Ernährungszustandes des Patienten hin, wenn mittels des totalen Körperwassers die Überwässerung des Dialysepatienten ausgeschlossen werden kann. In der Praxis bedeutet das nun ausschließlich die strenge Verwendung phasensensitiver mono- oder multifrequenter BIA- Geräte.

Am einfachsten auf einem Blick können der Ernährungs- und Wasserstatus mit der vektoriellen BIA, dem Vektorgraph (Abb. 46) nach Piccoli [118], ausgewertet werden.

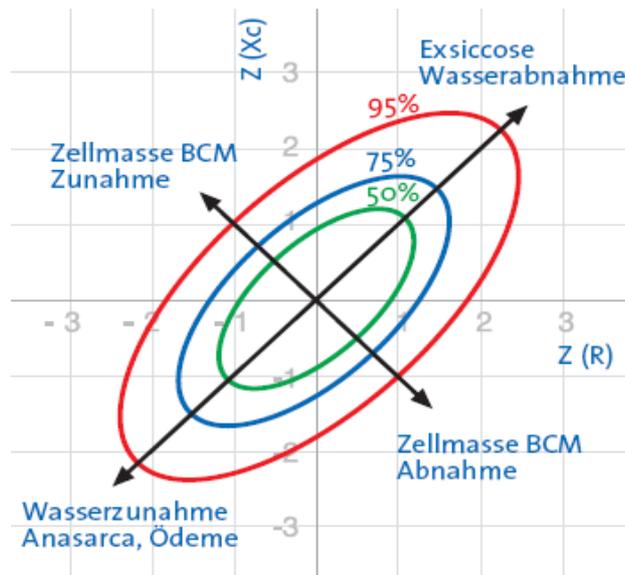


Abb. 46: BIA- Vektorgraph [24]

(mit freundlicher Genehmigung der Fa. Data Input, J. Käsebieter)

4.3 Mortalität und Mortalitätsprädiktion

Die Mortalität der Dialysepatienten ist weiterhin unverändert hoch [52], in Deutschland starben 17,5 % der Dialysepatienten im Jahr 2005 [48]. Auch in unserer Untersuchung war die Sterblichkeit der HD- Patienten mit 40 % über 36 Monate (17,8 % im 1. Jahr) von nicht zu unterschätzender Bedeutung. Häufig liegen bei diesen Patienten verschiedene weitere Risikofaktoren oder sogar gravierende Begleiterkrankungen vor. Für die hohe Mortalität bei den untersuchten Patienten waren in mehr als die Hälfte der Todesfälle kardio- und cerebrovaskuläre Ursachen verantwortlich. Patienten mit einem reduzierten Ernährungszustand hatten ein höheres

Mortalitätsrisiko als Patienten mit einem "normalen" Ernährungsstatus. Häufigere und prolongierte Krankenhausaufenthalte waren neben dem Ernährungsstatus ebenso ein wesentlicher Mortalitätsfaktor. Dies traf auch für den eigentlich "banalen" Shuntverschluss zu, denn 4 von 13 Patienten (31 %) mit ≥ 3 Dialysezugangsproblemen im Beobachtungszeitraum verstarben. Im Folgenden soll nun auf die prädiktive Wertigkeit von Ernährungsparametern auf die Mortalität von HD- Patienten eingegangen werden:

a) BMI

Wie in der Diagnostik, ist auch zur Mortalitätsprädiktion ein einzeln gemessener BMI- Wert anhand der in dieser Arbeit gemessenen Werte nur bedingt aussagekräftig. Der Trend der reversen Epidemiologie für den BMI- Wert [66] ist auch für die HD- Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² aufgrund deren geringerer Mortalität nachweisbar.

Diese Studie zeigte vor allem für die während des Untersuchungszeitraumes verstorbenen Patienten, dass der BMI bereits im Verlauf von 2 Jahren signifikant abfällt und im Mittel nach 18 Monaten < 23 kg/m² lag.

b) Untersuchungsscores (SGA, NRS, MIS)

Für jeden der 3 Untersuchungsscores konnte im Zeitraum von 36 Monaten deren prädiktive Wirkung auf die Mortalität von HD- Patienten signifikant nachgewiesen werden. Am deutlichsten demonstrierte der MIS (2.8fach erhöhtes Mortalitätsrisiko bei MIS ≥ 10) gegenüber SGA- und ESPEN (NRS)- Score (2.2fach bzw. 2.3fach erhöhte Sterblichkeit bei SGA B & C bzw. ESPEN- Malnutritionsgruppe) den negativen Einfluss einer Malnutrition auf das Überleben der untersuchten Dialysepatienten und die stärkste Korrelation der Malnutrition mit der CRP- Serumkonzentration. Die prädiktive Wertigkeit des MIS für die Mortalität von HD- Patienten wurde zwar in der Erstuntersuchung von Kalantar-Zadeh *et al.* [69] bei 378 HD-

Patienten beschrieben, allerdings bestätigen unsere Resultate nicht nur, sondern unterstreichen nachdrücklich, dass der MIS durch seine Multidimensionalität dem NRS und dem SGA überlegen ist. Insgesamt gesehen muss aber festgestellt werden, dass die derzeitige Datenlage noch nicht ausreichende Argumente hinsichtlich der Bedeutung von Untersuchungsscores zur Evaluation des Ernährungszustandes auf die Mortalitätsprädiktion bietet.

c) Laborparameter

Präalbumin (≤ 30 mg/dl) und CRP (≥ 10 mg/l) sind Mortalitätsprädiktoren, auf die man nicht verzichten kann. [140, 152, 157] Im Gegensatz zu Kalantar-Zadeh *et al.* [69] zeigen unsere Daten, dass die Serumkonzentrationen von Präalbumin (≤ 30 und ≤ 20 mg/dl), Transferrin (≤ 160 mg/dl) und CRP (≥ 10 mg/l) exakter die Sterblichkeit von HD-Patienten vorhersagen können als die Serumalbuminspiegel. Aufgrund der kürzeren Halbwertszeit [62, 123, 140] der erstgenannten beiden Proteinmarker sprechen diese wahrscheinlich eher auf Malnutritions- und Inflammationsprozesse an als das Serumalbumin. Die Lipidspiegel und die Werte des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels sind als Vorhersageparameter für die Sterblichkeit völlig ungeeignet. Insbesondere LDL- Cholesterol und Lipoprotein (a), als kardiovaskuläre Risikofaktoren bekannt [127, 148], ob deutlich erhöht und unabhängig von einer fettsenkenden Therapie, die in unserer Beobachtung keinen Einfluss auf die Mortalität hatte, beeinträchtigten das Überleben nicht. Sehr interessant ist, dass niedrige 25-OH-Vitamin D₃- Spiegel auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko hinweisen. Bisher ließ sich solch ein Zusammenhang zwischen dem 25-OH-Vitamin D₃- Spiegel und der Sterblichkeit nur indirekt im Rahmen der Osteoporose bei Dialysepatienten [50, 145] vermuten.

d) BIA

Aufgrund der noch geringen Datenlage wird bisher nur kalkuliert, dass eine Prädiktion der Mortalität durch die bioelektrische Impedanzanalyse möglich ist. [22, 125] Chertow *et al.* [18] zeigte in einer ersten Untersuchung, dass das Überleben von Dialysepatienten bei einem sehr niedrigen Phasenwinkel ($\varphi < 3^\circ$ vs. $\varphi \geq 4^\circ$) vermindert war. Diese Daten dagegen verifizierten ein 2.2faches Mortalitätsrisiko bereits bei einem Phasenwinkel $\varphi \leq 4.5^\circ$ und eine stärkere Korrelation des Phasenwinkels mit den Parametern des Eiweißstoffwechsels: Präalbumin ($r = 0.54$), Transferrin ($r = 0.32$) und Albumin ($r = 0.3$) sowie der Inflammation (CRP: $r = -0.24$) und des MIS ($r = -0.61$). Nescolarde *et al.* [106] berichteten in ihrer Studie bei kubanischen HD- Patienten, dass auch der BIA- Vektorgraph (*Abb. 46*) zweckdienlich erscheint, Risikopatienten, die insbesondere überwässert waren, hinsichtlich einer erhöhten Sterblichkeit zu evaluieren. Es wurde aber nicht die Höhe des Mortalitätsrisikos angegeben.

5 SCHLUSSFOLGERUNGEN

1. Die Prüfung der klinischen Untersuchungsscores SGA, ESPEN (NRS 2002) und MIS ergab, dass jeder von ihnen sehr gut zur Einschätzung des Ernährungsstatus geeignet war. Das MIA- Syndrom lässt sich dementsprechend auch gut diagnostizieren. Die Abtrennung der mangelernährten Patienten durch die 3 untersuchten Scores wurde auch laborchemisch durch die Präalbumin- und Transferrin- Konzentrationen bestätigt. Der MIS- Index scheint dem SGA und dem NRS überlegen zu sein. Da bei einem $MIS \geq 10$ signifikant auch BMI und Albuminspiegel erniedrigt sowie CRP- Spiegel und rhuEPO- Verbrauch erhöht waren, wird das komplexe klinische Bild des MIA- Syndroms umfassender wiedergegeben. HD- Patienten, die im klinischen Verlauf einen deutlichen Gewichtsverlust erleiden oder bei denen der Verdacht auf eine Malnutrition geäußert wird, sollten deshalb durch einen Score auf Mangelernährung untersucht werden.

2. In der Diagnostik des MIA- Syndroms haben bestimmte laborchemische Marker einen bedeutenden Stellenwert. Insbesondere die Parameter des Proteinstoffwechsels, allen voran die Präalbumin- und Transferrin- Konzentration, und der Inflammation, z.B. CRP- Spiegel, sind zu nennen und sollten aus diesem Grund in regelmäßigen Abständen gemessen werden, die Lipidwerte dagegen spielen zur Diagnose der Malnutrition nur eine untergeordnete Rolle.

3. HD- Patienten mit einem MIA- Syndrom sind in ihren Körperkompartimenten (Körperzellmasse, Fettmasse, Wassergehalt) gegenüber normal ernährten Dialysepatienten verändert. Diese können mittels der bioelektrischen Impedanz gemessen werden. Sowohl der mittlere prozentuale Fettanteil (~ 26 %) als auch die mittlere prozentuale Körperzellmasse (~ 31 %) waren in dieser Studie deutlich reduziert. Es wurde auch festgestellt, dass bei Mangelernährung die Patienten nach der

Dialyse trotz Erreichen des Sollgewichtes sich an der Grenze zur Hyperhydratation oder sogar leicht darüber befanden.

4. Zur Routinediagnostik des MIA- Syndroms sind vorrangig die Untersuchungsscores MIS oder SGA, die Laborparameter Präalbumin und CRP sowie der durch BIA bestimmte Phasenwinkel, wenn möglich auch der Vektorgraph, zu empfehlen. Nicht unerwähnt bleiben sollte die Bedeutung des nachgewiesenen Vitamin D- Mangels, dieser scheint nicht nur in der Genese des sekundären Hyperparathyreoidismus, sondern auch in der Malnutrition eine wesentliche Rolle zu spielen.

5. Das Überleben von HD- Patienten wird durch das MIA- Syndrom ungünstig beeinflusst. Das Mortalitätsrisiko wird um den Faktor 2-3 gesteigert und verschlechtert damit die ohnehin nicht besonders gute Langzeitprognose von Dialysepatienten. Kardiovaskuläre Veränderungen durch Atherosklerose und prolongierte Infektionen durch zunehmenden körperlichen Substanzverlust sind die führenden Todesursachen. Nicht zu vergessen sind die häufigen und verlängerten Hospitalisationen, die das Überleben ebenfalls negativ beeinflussen.

6. Am präzisesten konnten die körperlichen Untersuchungsscores die Mortalität voraussagen. An die führende Stelle gehört der multidimensionale MIS- Index, der im Falle eines Punktwertes von 10 oder höher das stärkste Sterblichkeitsrisiko reflektierte. Im Prinzip sind diese Scores leicht und ohne größeren Zeitaufwand durchzuführen und sollten daher auch regelmäßig angewendet werden. Ein Präalbuminspiegel ≤ 30 mg/dl und ein Phasenwinkel $\varphi \leq 4.5^\circ$ unterstützen bzw. bestätigen sowohl die Diagnose als auch das erhöhte Mortalitätsrisiko durch das MIA- Syndrom.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die Kontrolle des Ernährungszustandes von Dialysepatienten sollte zu den regelmäßigen Qualitätsmaßnahmen jedes betreuenden Arztes gehören. Veränderungen in der Nahrungsaufnahme und chronische Inflammationsprozesse führen mit zunehmender Dialyседauer zum körperlichen Substanzverlust und enden im Malnutrition- Inflammation- Atherosklerose (MIA)- Syndrom. Dieses verursacht letztendlich den Anstieg der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Weitere nicht zu vernachlässigende Faktoren, die für die Genese des MIA- Syndroms verantwortlich gemacht werden müssen, sind die inadäquate Dialyse und die chronische metabolische Azidose. Problematisch scheint auch die Therapie des MIA- Syndroms zu sein. Obwohl es Hinweise für dessen Ansprechen auf spezielle Optionen, wie z.B. Ernährungstherapie oder anti-inflammatorische Substanzen, gibt, sind diese entweder noch nicht ausreichend untersucht oder haben in den vorliegenden Studien nicht die entsprechende wissenschaftliche Evidenz erreicht.

In dieser Arbeit wurden verschiedene klinische und paraklinische Ernährungsparameter sowie die bioelektrische Impedanz in Bezug auf ihre diagnostische Fähigkeit und ihre prädiktive Bedeutung, das MIA- Syndrom zu charakterisieren, bearbeitet.

Am besten demonstrierten die klinischen Untersuchungsscores (MIS, SGA, NRS) ihre Eignung, das MIA- Syndroms zu diagnostizieren. 17 % der untersuchten Patienten präsentierten in unterschiedlichem Ausmaß das klinische Bild der Malnutrition. Jeder der 3 Scores zeigte ebenso für die Mortalitätsprädiktion ein bemerkenswertes Resultat. Es konnte ein 2.2 – 2.8fach erhöhtes Sterblichkeitsrisiko für Patienten mit MIA- Syndrom evaluiert werden. Paraklinisch wurde die Malnutrition, die außerordentlich stark mit einem höheren Grad der Inflammation assoziiert war, durch verminderte Serumspiegel an Präalbumin (≤ 20 mg/dl) und Albumin (≤ 35

g/l) sowie einen reduzierten Phasenwinkel ($\leq 4.5^\circ$) verifiziert. Eine weitere wesentliche neue Erkenntnis scheint der Nachweis des Cholecalciferol-Mangels in der Malnutrition zu sein. Ein stärkerer Einfluss eines sekundären Hyperparathyreoidismus oder schwere Störungen im Calcium-Phosphat-Stoffwechsel ließen sich jedoch nicht beweisen.

Da die Mortalität der Dialysepatienten weiterhin sehr hoch ist, was auch für die vorliegenden Untersuchungsgruppe zutraf (40 % der Patienten verstarben innerhalb der 3 Jahre), müssen geeignete Therapieoptionen zur Senkung der Sterblichkeit erarbeitet werden. Als erstes ist zu fordern, dass der Ernährungsstatus von HD- Patienten durch einen Untersuchungsscore oder den bioelektrischen Phasenwinkel und bestimmte laborchemische Ernährungsparameter, wie Präalbumin und Transferrin, regelmäßig evaluiert wird. Es müssen dringend weitere Studien initiiert werden, aus denen sich therapeutische Richtlinien zur Behandlung des MIA- Syndroms ableiten lassen, damit nicht nur die Mortalität und Lebensqualität des Dialysepatienten verbessert, sondern auch die medizinischen Folgekosten reduziert werden.

Aus unserer Arbeit sollten folgende Kritikpunkte für zukünftige Studien berücksichtigt werden. Zum einen sollte eine höhere Anzahl an Patienten rekrutiert werden (wenn möglich in Form eines Dialyseregisters unter Einbeziehung des Ernährungszustandes) und zum anderen sollten Patienten prospektiv randomisiert an multizentrischen Studien teilnehmen, damit für Therapieoptionen ausreichende Beleg- und Evidenzdaten erzielt werden können.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Afsar B, Sezer S, Ozdemir FN, Celik H, Elsurer R, Haberal M: Malnutrition-Inflammation Score is a useful tool in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 26 (2006) 705-711
2. Ando M, Sanaka T, Nihei H: Eicosapentanoic acid reduces plasma levels of remnant lipoproteins and prevents in vivo peroxidation of LDL in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 10 (1999) 2177-2184
3. Aparicio M, Cano N, Chauveau P, Azar R, Canaud B, Flory A, Laville M, Lerverve X, and the French study group for nutrition in dialysis: Nutritional status of haemodialysis patients: a French national cooperative study. *Nephrol Dial Transplant* 14 (1999) 1679-1686
4. Avram MM, Sreedhara R, Fein P, Oo KK, Chattopadhyay J, Mittman N: Survival on hemodialysis and peritoneal dialysis over 12 years with emphasis on nutritional parameters. *Am J Kidney Dis* 37 [Suppl 2] (2001) 77-80
5. Barany P, Petterson E, Ahlberg M, Hultman E, Bergstrom J: Nutritional assessment in anemic hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Clin Nephrol* 35 (1991) 270-279
6. Barrett EJ, Revkin JH, Young LH, Zaret BL, Jacob R, Gelfand RA: An isotopic method for measurement of muscle protein synthesis and degradation in vivo. *Biochem J* 245 (1987) 223-228
7. Bergström J: Regulation of appetite in chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 25 (1999) 291-297
8. Bistrian BR: Interaction between nutrition and inflammation in end-stage renal disease. *Blood Purif* 18 (2000) 333-336
9. Bossola M, Muscaritoli M, Valenza V, Panocchia N, Tazza L, Cascino A, Laviano A, Liberatori M, Moussier ML, Fanelli FR, Luciani G: Anorexia and serum leptin levels in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 97 (2004) c76-c82
10. Brozek J: Body composition: models and estimation equations. *Am J Phys Anthropol* 24 (1966) 239-246
11. Caglar K, Fedje L, Dimmitt R, Hakim RM, Shyr Y, Ikizler TA: Therapeutic effects of oral nutritional supplementation during hemodialysis. *Kidney Int* 62 (2002) 1054-1059
12. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CWJr: Body mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. *N Engl J Med* 341 (1999) 1097-1105
13. Canaud B, Bouloux C, Rivory JP, Taib J, Garred LJ, Florence P, Mion C: Erythropoietin-induced changes in protein nutrition: Quantitative assessment by urea kinetic modelling analysis. *Blood Purif* 8 (1990) 301-308

14. Cano NJM, Roth H, Aparicio M, Azar R, Canaud B, Chauveau P, Combe C, Fouque D, Laville M, Leverve XM, and the French study group for nutrition in dialysis: Malnutrition in hemodialysis diabetic patients: Evaluation and prognostic influence. *Kidney Int* 62 (2002) 593-601
15. Castaneda C, Gordon PL, Parker RC, Uhlin KL, Roubenoff R, Levey AS: Resistance training to reduce the malnutrition-inflammation complex syndrome of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 43 (2004) 607-616
16. Chatenoud L, Herbelin A, Beaurain G, Descamps-Latscha B: Immune deficiency of the uremic patient. *Adv Nephrol Neckar Hosp* 19 (1990) 259-274
17. Cherry N, Shalansky K: Efficacy of intradialytic parenteral nutrition in malnourished hemodialysis patients. *Am J Health-Syst Pharm* 59 (2002) 1736-1741
18. Chertow GM, Lowrie EG, Wilmore DW, Gonzalez J, Lew NL, Ling J, Leboff MS, Gottlieb MN, Huang W, Zebrowski B, Colledge J, Lazarus JM: Nutritional assessment with bioelectrical impedance analysis in maintenance hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 6 (1995) 75-81
19. Cheung W, Yu PX, Little BM, Cone RD, Marks DL, Mak RH: Role of leptin and melanocortin signaling in uremia-associated cachexia. *J Clin Invest* 115 (2005) 1659-1665
20. Chudek J, Adamczak M, Kania M, Holowiecka A, Rozmus W, Kokot F, Wiecek A: Does plasma leptin concentration predict the nutritional status of hemodialyzed patients with chronic renal failure? *Med Sci Monit* 9 (2003) CR377-382
21. Chumlea C, Guo SS: Bioelectrical impedance and body composition: Present status and future directions. *Nutr Rev* 52 (1994) 123-131
22. Chumlea WC: Anthropometric and body composition assessment in dialysis patients. *Semin Dial* 17 (2004) 466-470
23. Cooper BA, Bartlett LA, Aslani A, Allen BJ, Ibels LS, Pollock CA: Validity of subjective global assessment as a nutritional marker in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 40 (2002) 126-132
24. Data Input GmbH, Darmstadt: Das B.I.A.- Kompendium. 2.Auflage, Digitaldruck, Darmstadt GmbH & Co., 2005
25. Daugirdas JT: Dialysis adequacy and kinetics. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 9 (2000) 599-605
26. Daugirdas JT: Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: An analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 4 (1993) 1205-1213
27. Deicher R, Hörl WH: Hecpidin: a molecular link between inflammation and anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 19 (2004) 521-524

28. Desmeules S, Levesque R, Jaussent I, Leray-Moragues H, Chalabi L, Canaud B: Creatinine index and lean body mass are excellent predictors of long-term survival in haemodiafiltration patients. *Nephrol Dial Transplant* 19 (2004) 1182-1189
29. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN: What is the subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 11 (1987) 8-13
30. Di Iorio BR, Scalfi L, Terracciano V, Bellizzi V: A systematic evaluation of bioelectrical impedance measurement after hemodialysis session. *Kidney Int* 65 (2004) 2435-2440
31. Don BR, Kaysen G: Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial* 17 (2004) 432-437
32. Druml W, Kuhlmann M, Mann H, Hörl WH: DGEM-Leitlinie Enterale Ernährung: Nephrologie. *Aktuel Ernaehr Med* 28 [Suppl 1] (2003) 93-102
33. Dumler F: Use of bioelectrical impedance for the nutritional assessment of chronic hemodialysis patients. *Miner Electrolyte Metab* 18 (1992) 284-287
34. Dumler F, Kilates C: Nutritional status assessment and body composition analysis in pre-end stage renal disease patients. *Miner Electrolyte Metab* 25 (1999) 397-399
35. Duranay M, Akay H, Yilmaz FM, Senes M, Tekeli N, Yücel D: Effects of L-carnitine infusions on inflammatory and nutritional markers in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 21 (2006) 3211-3214
36. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E: Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 289 (2005) F8-F28
37. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, for the Hemodialysis (HEMO) Study Group: Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 347 (2002) 2010-2019
38. Enia G: Subjective global assessment of nutrition in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 8 (1993) 1094-1098
39. Esteve E, Ricart W, Fernandez-Real JM: Dyslipidemia and inflammation: an evolutionary conserved mechanism. *Clin Nutr* 24 (2005) 16-31
40. Fiedler R, Deuber HJ, Rosendahl W, Osten B: Symptomorientierte Lebensqualitätsanalyse mittels LQF-28 bei Dialysepatienten. *Nieren Hochdruckkrkh* 30 (2001) 433-440
41. Fiedler R, Mall M, Wand C, Osten B: Short-term administration of omega-3 fatty acids in hemodialysis patients with balanced lipid metabolism. *J Ren Nutr* 15 (2005) 253-256
42. Fiedler R, Mall M, Wand C, Thiemicke D, Saile P, Osten B: Einfluss einer Malnutrition auf das 2-Jahres-Überleben von Hämodialysepatienten. *Nephro News* 9 (2005) P08.06

43. Fiedler R, Saile P, Mall M, Langer T, Osten B: Beurteilung des Ernährungsstatus von Hämodialysepatienten mittels bioelektrischer Impedanz. *Nieren Hochdruckkrkh* 30 (2001) P158
44. Fiedler R, Saile P, Steudte R, Mall M, Osten B: Klinischer Ernährungsstatus bei Hämodialysepatienten im Vergleich zu laborchemischen Parametern und zur bioelektrischen Impedanz. *Nieren Hochdruckkrkh* 35 (2006) 178-184
45. Fiedler R, Steudte R, Mall M, Wand C, Kästner U, Osten B: Changes of body composition and nutritional parameters in haemodialysis patients. *Kidney Blood Pressure Res* 27 (2004) P08.03
46. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 32 [Suppl 3] (1998) 112-119
47. Fouque D, Vennegoor M, Wee PT, Wanner C, Basci A, Canaud B, Haage P, Konner K, Kooman J, Martin-Malo A, Pedrini L, Pizzarelli F, Tattersall J, Tordoir J, Vanholder R: EBPG Guideline on Nutrition. *Nephrol Dial Transplant* 22 [Suppl 2] (2007) ii45-ii87
48. Frei U, Schober-Halstenberg HJ: Nierenersatztherapie in Deutschland. Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2005/2006. QuaSi-Niere gGmbH, 2006. www.quasi-niere.de
49. Geddes LA, Baker LE: Principles of applied biomedical instrumentation. John Wiley & Sons, New York, 1975
50. Ghazali A, Fardellone P, Pruna A, Atik A, Achard JM, Oprisiu R, Brazier M, Remond A, Moriniere P, Garabedian M, Eastwood J, Fournier A: Is low plasma 25(OH)-vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidismus and Looser's zones independent of calcitriol? *Kidney Int* 55 (1999) 2169-2177
51. Gilbertson DT, Unruh M, McBean AM, Kausz AT, Snyder JJ, Collins AJ: Influenza vaccine delivery and effectiveness in end-stage renal disease. *Kidney Int* 63 (2003) 738-743
52. Goodkin DA, Braag-Gresham JL, Koenig KG, Wolfe RA, Akiba T, Andreucci VE, Saito A, Rayner HC, Kurokawa K, Port FK, Held PJ, Young EW: Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 14 (2003) 3270-3277
53. Guarnieri G, Grassi G, Barazzoni R, Zanetti M, Biolo G: The impact of inflammation on metabolic regulation in chronic kidney disease: a review. *J Ren Nutr* 15 (2005) 121-124
54. Harris WS: Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: A critical review. *J Lipid Res* 30 (1989) 785-807

55. Hernandez MR, Galan AM, Cases A, Lopez-Pedret J, Pereira A, Tonda R, Bozzo J, Escolar G, Ordinas A: Biocompatibility of cellulosic and synthetic membranes assessed by leukocyte activation. *Am J Nephrol* 24 (2004) 235-241
56. Hörl WH: Hemodialysis membranes: Interleukins, biocompatibility, and middle molecules. *J Am Soc Nephrol* 13 [Suppl] (2002) s62-s71
57. Hung SC, Tung TY, Yang CS, Tarng DC: High-calorie supplementation increases serum leptin levels and improves response to rHuEPO in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 45 (2005) 1073-1083
58. Hurot J, Cucherat M, Haugh M, Fouque D: Effects of L-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients: A systematic review. *J Am Soc Nephrol* 13 (2002) 708-714
59. Ikizler TA: Protein and energy: Recommended intake and nutrient supplementation in chronic dialysis patients. *Semin Dial* 17 (2004) 471-478
60. Ikizler TA, Falkoll PJ, Parker TA, Hakim RM: Amino acid and albumin losses during hemodialysis. *Kidney Int* 48 (1994) 830-837
61. Ikizler TA, Pupim LB, Brouillette JR, Levenhagen DK, Farmer K, Hakim RM, Flakoll PJ: Hemodialysis stimulates muscle and whole body protein loss and alters substrate oxidation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282 (2002) E107-E116
62. Ingenbleek Y, Young V: Transthyretin (prealbumin) in health and disease: Nutritional implications. *Annu Rev Nutr* 14 (1994) 495-533
63. Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T, Geborek P: Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 32 (2005) 1213-1218
64. Johansen KL, Mulligan K, Tai V, Schambelan M: Leptin, body composition, and indices of malnutrition in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 9 (1998) 1080-1084
65. Jones CH, Wolfenden RC, Wells LM: Is subjective global assessment a reliable measure of nutritional status in hemodialysis? *J Ren Nutr* 14 (2004) 26-30
66. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD: Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 63 (2003) 793-808
67. Kalantar-Zadeh K, Block G, McAllister CJ, Humphreys MH, Kopple JD: Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 80 (2004) 299-307
68. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH: A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 38 (2001) 1251-1263

69. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Humphreys MH, Block G: Comparing outcome predictability of markers of malnutrition-inflammation complex syndrome in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 19 (2004) 1507-1519
70. Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R, Fouque D, Kopple JD: Metabolic acidosis and Malnutrition-Inflammation Complex Syndrome in chronic renal failure. *Semin Dial* 17 (2004) 455-465
71. Kalender B, Ozdemir AC, Koroglu G: Association of depression with markers of nutrition and inflammation in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Nephron Clin Pract* 102 (2006) c115-c121
72. Kausz AT, Guo H, Pereira BJG, Collins AJ, Gilbertson DT: General medical care among patients with chronic kidney disease: Opportunities for improving outcomes. *J Am Soc Nephrol* 16 (2005) 3092-3101
73. Kaysen GA: Association between inflammation and malnutrition as risk factor of cardiovascular disease. *Blood Purif* 24 (2006) 51-55
74. Kaysen GA: The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol* 12 (2001) 1549-1557
75. Kaysen GA, Muller HG, Young BS, Leng X, Chertow GM: The influence of patient- and facility-specific factors on nutritional status and survival in hemodialysis. *J Ren Nutr* 14 (2004) 72-81
76. Khajehdehi P: Lipid-lowering effect of polyunsaturated fatty acids in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 10 (2000) 191-195
77. Kimmel PL, Varela MP, Peterson RA, Weihs KL, Simmens SJ, Alleyne S, Amara-shinge A, Mishkin GJ, Cruz I, Veis JH: Interdialytic weight gain and survival in hemodialysis patients: Effects of duration of ESRD and diabetes mellitus. *Kidney Int* 57 (2000) 1141-1151
78. Kirchgesser TG, Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS: Tumor necrosis factor contributes to obesity-related hyperleptinemia by regulation leptin release from adipocytes. *J Clin Invest* 100 (1997) 2777-2782
79. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M: ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. *Clin Nutr* 22 (2003) 415-421
80. Koo J, Pak K, Kim K, Chun R, Kim H, Chae D, Choi M, Noh J: The relationship between plasma leptin and nutritional status in chronic hemodialysis patients. *J Korean Med Sci* 14 (1999) 546-551
81. Kopple JD, Bernard D, Messana J, Swartz R, Bergstrom J, Lindholm B, Lim V, Brunori G, Leiserowitz M, Bier DM: Treatment of malnourished CAPD patients with an amino acid based dialysate. *Kidney Int* 47 (1995) 1148-1157

82. Kuhlmann MK, Schmidt F, Köhler H: High protein/energy vs. standard protein/energy nutritional regimen in the treatment of malnourished hemodialysis patients. *Miner Electrolyte Metab* 25 (1999) 306-310
83. Lee SW, Park GH, Lee SY, Song JH, Kim M: Comparison of anthropometric data between end-stage renal disease patients undergoing hemodialysis and healthy adults in Korea. *Yonsei Med J* 46 (2005) 658-666
84. Leggat JE, Orzol SM, Hulbert-Shearon TE, Golper TA, Jones CA, Held PJ, Port FK: Non-compliance in hemodialysis: Predictors and survival analysis. *Am J Kidney Dis* 32 (1998) 139-145
85. Lindsey RM, Spanner E: The protein catabolic rate is dependent upon the type and amount of treatment in dialyzed uremic patients. *Am J Kidney Dis* 13 (1989) 382-389
86. Locatelli F, Andrulli S, Memoli B, Maffei C, Del Vecchio L, Aterini S, De Simone W, Mandalari A, Brunori G, Amato M, Cianciaruso B, Zoccali C: Nutritional-inflammation status and resistance to erythropoietin therapy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 21 (2006) 991-998
87. Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C: Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 18 (2003) 1272-1280
88. Locatelli F, Fouque D, Heimbürger O, Drüeke TB, Cannata-Andia JB, Hörl WH, Ritz E: Nutritional status in dialysis patients: a European Consensus. *Nephrol Dial Transplant* 17 (2002) 563-572
89. Lowrie EG, Lazarus JM, Hampers CL, Merrill JP: Cardiovascular disease in dialysis patients. *N Engl J Med* 290 (1974) 737-738
90. Macdonald JH, Marcora SM, Jibani M, Roberts G, Kumwenda MJ, Glover R, Barron J, Lemmey AB: Bioelectrical impedance can be used to predict muscle mass and hence improve estimation of glomerular filtration rate in non-diabetic patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 21 (2006) 3481-3487
91. Macdougall IC: Could anti-inflammatory cytokine therapy improve poor treatment outcome in dialysis patients ? *Nephrol Dial Transplant* 19 [Suppl 5] (2004) v73-v78
92. Mann H: Malnutrition bei Dialysepatienten: Ursachen - Erkennung - Behandlung. *J nephrol Team* 3 (2003) 126-131
93. Massy ZA, Maziere C, Kamel S, Brazier M, Choukroun G, Tribouilloy C, Slama M, Andrejak M, Maziere JC: Impact of inflammation and oxidative stress on vascular calcifications in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 20 (2005) 380-382
94. Matsumoto A, Hirata Y, Kakoki M, Nagata D, Momomura S, Sugimoto T, Tagawa H, Omata M: Increased excretion of nitric oxide in exhaled air of patients with chronic renal failure. *Clin Sci* 96 (1999) 67-74

95. Mayer K, Meyer S, Reinholz-Muhly M, Maus U, Merfels M, Lohmeyer J, Grimminger F, Seeger W: Short-time infusion of fish oil-based lipid emulsions, approved for parenteral nutrition, reduces monocyte proinflammatory cytokine generation and adhesive interaction with endothelium in humans. *J Immunol* 271 (2003) 4837-4843
96. McCann L: Using subjective global assessment to identify malnutrition in the ESRD patient. *Nephrol New Issues* 13 (1999) 18-19
97. Mehrotra R, Kopple JD, Wolfson M: Metabolic acidosis in maintenance dialysis patients: Clinical considerations. *Kidney Int* 64 [Suppl 88] (2003) s13-s25
98. Mitch WE: Cachexia in chronic kidney disease: a link to defective central nervous system control of appetite. *J Clin Invest* 115 (2005) 1476-1478
99. Moldawer LL, Copeland EM: Proinflammatory cytokines, nutritional support and the cachexia syndrome. Interactions and therapeutic options. *Cancer* 97 (1997) 1828-1839
100. Moore R: Therapeutic considerations for the use of statin therapy in chronic renal disease. *Nephron Clin Pract* 95 (2003) c107-c115
101. Morais AAC, Silva MAT, Faintuch J, Vidigal EJ, Costa RA, Lyrio DC, Trindade CR, Pitanga KK: Correlation of nutritional status and food intake in hemodialysis patients. *Clinics* 60 (2005) 185-192
102. Mortelmans AK, Vanholder R: Intradialytic parenteral nutrition in malnourished hemodialysis patients. *Miner Electrolyte Metab* 25 (1999) 324-332
103. Nascimento MM, Qureshi AR, Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Cederholm T, Lindholm B, Barany P: Malnutrition and inflammation are associated with impaired pulmonary function in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 19 (2004) 1823-1828
104. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines: bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 42 [Suppl 3] (2003) s1-s201
105. Navarro JF, Mora C, Muros M, Garcia-Idoate G: Effects of atorvastatin on lipid profile and non-traditional cardiovascular risk factors in diabetic patients on hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 95 (2003) c128-c135
106. Nescolarde L, Piccoli A, Roman A, Nunez A, Morales R, Tamayo J, Donate T, Rosell J: Bioelectrical impedance vector analysis in haemodialysis patients: relation between oedema and mortality. *Physiol Meas* 25 (2004) 1271-1280
107. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, Poole-Wilson PA, Coats AJS, Anker SD: Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet* 353 (1999) 1838-1842

108. Norman K, Schütz T, Kemps M, Lübke HJ, Lochs H, Pirlich M: The subjective global assessment reliably identifies malnutrition-related muscle dysfunction. *Clin Nutr* 24 (2005) 143-150
109. Opatrny K: Clinical importance of biocompatibility and its effect on haemodialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 18 [Suppl 5] (2003) v41-v44
110. Ortega O, Rodriguez I, Gallar P, Careno A, Ortiz M, Espero B, Jimenez J, Gutierrez M, Olier A, Vigil A: Significance of high C-reactive protein levels in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 17 (2002) 1105-1109
111. Ottery FD: Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition* 12 (1996) s15-19
112. Otto C, Ritter MM, Soennichsen AC, Schwandt P, Richter WO: Effects of n-3 fatty acids and fenofibrate on lipid and hemorrheological parameters in familial dysbetalipoproteinemia and familial hypertriglyceridemia. *Metabolism* 45 (1996) 1305-1311
113. Painter P: Physical functioning in end-stage renal disease patients: update 2005. *Hemodial Int* 9 (2005) 218-235
114. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Moran J, Mujais S, for the Mexican Nephrology Collaborative Study Group: Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 13 (2002) 1307-1320
115. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Metalli MR, Perez R, Palla R, Rindi P, Cristofani R, Tetta C: Plasma C-reactive protein in hemodialysis patients: a cross-sectional and longitudinal survey. *Blood Purif* 18 (2000) 18: 30-36
116. Papagianni A, Kokolina E, Kalovoulos M, Vainas A, Dimitriadis C, Memmos D: Carotid atherosclerosis is associated with inflammation, malnutrition and inter-cellular adhesion molecule-1 in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 19 (2004) 1258-1263
117. Peritoneal Dialysis Guidelines: Nutrition in peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 20 [Suppl 9] (2005) ix28-ix33
118. Piccoli A, Pastori G, Guizzo M, Rebeschini M, Naso A, Casone C: Equivalence of information from single versus multiple frequency bioimpedance vector analysis in hemodialysis. *Kidney Int* 67 (2005) 301-313
119. Pirlich M, Schwenk A, Müller MJ, Ockenga J, Schmidt S, Schütz T, Selberg O, Volkert D: DGEM- Leitlinie Enterale Ernährung: Ernährungsstatus. *Aktuel Ernaehr Med* 28 [Suppl 1] (2003) s10-s25
120. Pontoriero G, Pozzoni P, Andrulli S, Locatelli F: The quality of dialysis water. *Nephrol Dial Transplant* 18 [Suppl 7] (2003) vii21-vii25

121. Pupim LB, Flakoll PJ, Brouillette JR, Levenhagen DK, Hakim RM, Ikizler TA: Intradialytic parenteral nutrition improves protein and energy homeostasis in chronic hemodialysis patients. *J Clin Invest* 110 (2002) 483-492
122. Pupim LB, Heimbürger O, Qureshi AR, Ikizler TA, Stenvinkel P: Accelerated lean body mass loss in incident chronic dialysis patients with diabetes mellitus. *Kidney Int* 68 (2005) 2368-2374
123. Pupim LB, Ikizler TA: Assessment and monitoring of uremic malnutrition. *J Ren Nutr* 14 (2004) 6-19
124. Pupim LB, Kent P, Hakim R: The potential of intradialytic parenteral nutrition: A review. *Miner Electrolyte Metab* 25 (1999) 317-323
125. Pupim LB, Kent P, Ikizler TA: Bioelectrical impedance analysis in dialysis patients. *Miner Electrolyte Metab* 25 (1999) 400-406
126. Rangel MC, Coronado VG, Euler GL, Strikas RA: Vaccine recommendations for patients on chronic dialysis. The Advisory Committee on Immunization Practices and the American Academy of Pediatrics. *Semin Dial* 13 (2000) 101-107
127. Rattazzi M, Puato M, Faggin E, Bertipaglia B, Grego F, Pauletto P: New markers of accelerated atherosclerosis in end-stage renal disease. *J Nephrol* 16 (2003) 11-20
128. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 19 [Suppl 2] (2004) ii1-ii47
129. Riella MC: Malnutrition in dialysis: Malnourishment or uremic inflammatory response ? *Kidney Int* 57 (2000) 1211-1232
130. Rizzello V, Liuzzo G, Brugaletta S, Rebuzzi A, Biasucci LM, Crea F: Modulation of CD4(+)CD28null T lymphocytes by tumor necrosis factor-alpha blockade in patients with unstable angina. *Circulation* 113 (2006) 2272-2277
131. Sächsische Impfkommision der Sächsischen Landesärztekammer: Impfpfempfehlung E12: Schutzimpfungen bei chronisch Kranken und Immunsupprimierten. www.slaek.de/60infos/36impfen/e12.html
132. Savica V, Santoro D, Mazzaglia G, Ciolino F, Monardo P, Calvani M, Bellinghieri G, Kopple JD: L-carnitine infusions may suppress serum C-reactive protein and improve nutritional status in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 15 (2005): 225-230
133. Schindler R, Boenisch O, Fischer C, Frei U: Effect of the hemodialysis membrane on the inflammatory reaction in vivo. *Clin Nephrol* 53 (2000) 452-459
134. Schmitt Y, Schneider H: The effect of highly unsaturated fatty acids on the parameters of lipoprotein metabolism and rheology during their administration to patients undergoing chronic hemodialysis treatment. *Z Ernährungswiss* 32 (1993) 209-218

135. Shizagl HM: Body composition. In: Fischer J, Joseph E: Surgical Nutrition. Boston, Little, Brown, 1983, S. 3-17
136. Simopoulos AP: Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr* 70 (1999) 560S-569S
137. Simopoulos AP: Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr* 21 (2002) 495-505
138. Siri WE: Body composition from fluid spaces and density: Analysis of methods. In: Brozek J, Henschel A: Techniques for measuring body composition. National Academy of Science, Washington DC, 1961, S. 223-224
139. Smrzova J, Balla J, Barany P: Inflammation and resistance to erythropoiesis-stimulating agents – what do we know and what needs to be clarified ? *Nephrol Dial Transplant* 20 [Suppl 8] (2005) viii2-viii7
140. Sreedhara R, Avram MM, Blanco M, Batish R, Avram MM, Mittman N: Prealbumin is the best nutritional predictor of survival in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 28 (1996) 937-942
141. Steinkamp RC, Cohen NL, Gaffey WR, Siri WB, Sargent W, Walsh HE: Measures of body fat and related factors in normal. A simple clinical method to estimate body fat and lean body mass. *J Chron Dis* 18 (1965) 1291-1307
142. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J: Are there two types of malnutrition in chronic renal failure ? *Nephrol Dial Transplant* 15 (2000) 953-960
143. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, Jøgestrand T: Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 55 (1999) 1899-1911
144. Sugimoto T, Nagake Y, Sugimoto S, Akagi S, Ichikawa H, Nakamura Y, Ogawa N, Makino H: Plasma orexin concentrations in patients on hemodialysis. *Nephron* 90 (2002) 379-383
145. Taal MW, Roe S, Masud T, Green D, Porter C, Cassidy MJD: Total hip bone mass predicts survival in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 63 (2003) 1116-1120
146. Tarng D, Huang T, Doong T: Improvement of nutritional status in patients receiving maintenance hemodialysis after correction of renal anemia with recombinant human erythropoietin. *Nephron* 78 (1998) 253-259
147. Vlagopoulos PT, Tighiouart H, Weiner DE, Griffith J, Pettitt D, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ: Anemia as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality in diabetes: The impact of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 16 (2005) 3403-3410

148. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JFE, Ruf G, Ritz E, for the German Diabetes and Dialysis Study Investigators: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 353 (2005) 238-248
149. Ward RA: Ultrapure dialysate. *Semin Dial* 17 (2004) 489-497
150. Werver R, Boer P, Hijmering M, Stroes E, Verhaar M, Kastelein J, Versluis K, Lagerwerf F, van Rijn H, Koomans H, Rabelink T: Nitric oxide production is reduced in patients with chronic renal failure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19 (1999) 1168-1172
151. Wong P, Fung T, Mak S, Lo K, Tong G, Wong Y, Loo C, Lam E, Wong A: Hepatitis B virus infection in dialysis patients. *J Gastroenterol Hepatol* 20 (2005) 1641-1651
152. Yeun JY, Kaysen GA: C-reactive protein, oxidative stress, homocysteine, and troponin as inflammatory and metabolic predictors of atherosclerosis in ESRD. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 9 (2000) 621-630
153. Young EW, Albert JM, Satayathum S, Goodkin DA, Pisoni RL, Akiba T, Akizawa T, Kurokawa K, Bommer J, Piera L, Port FK: Predictors and consequences of altered mineral metabolism: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 67 (2005) 1179-1187
154. Young GA, Woodrow G, Kendall S, Oldroyd B, Turney JH, Brownjohn AM, Smith, MA: Increased plasma leptin / fat ratio in patients with chronic renal failure: a cause of malnutrition ? *Nephrol Dial Transplant* 12 (1997) 2318-2323
155. Zamojska S, Szklarek M, Niewodniczy M, Nowicki M: Correlates of habitual physical activity in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 21 (2006) 1323-1327
156. Zeier M: Risk of mortality in patients with end-stage renal disease: The role of malnutrition and possible therapeutic implications. *Horm Res* 58 [Suppl 3] (2002) 30-34
157. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C: Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 55 (1999) 648-658
158. Zimmermann J, Schramm L, Metzger T, Wanner C: Malnutrition, Inflammation und Arteriosklerose bei Niereninsuffizienz. *Nieren Hochdruckkrkh* 32 (2003) 401-407
159. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G: Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int* 63 [Suppl 85] (2003) s105-s110

8 THESEN

1. Die kardiovaskuläre Mortalität und die starke Infektanfälligkeit spielen eine bedeutende Rolle für das Überleben von Dialysepatienten. Im Rahmen des MIA-Syndroms treten diese gehäuft auf und sind daher als verantwortliche Hauptursachen für das erhöhte Sterblichkeitsrisiko in der Malnutrition zu sehen.
2. Das MIA- Syndrom trägt nicht nur zur erhöhten Mortalität, sondern auch zur gesteigerten Morbidität von Dialysepatienten bei. Im Speziellen werden atherosklerotische Gefäßschäden durch chronische Mikroinflammationsprozesse verursacht, die häufigere und vor allem prolongierte Krankenhausaufenthalte zur Folge haben.
3. Klinische Untersuchungsscores sind sowohl zur Diagnose des MIA- Syndroms als auch zur Mortalitätsprädiktion bei Dialysepatienten geeignet. Wenn möglich, sollte primär der Malnutrition- Inflammation- Score (MIS) nach Kalantar-Zadeh *et al.* [2001] aufgrund seiner Multidimensionalität verwendet werden, alternativ sind SGA- und ESPEN (NRS 2002)- Score möglich.
4. Der Eiweißmangel, sowohl durch unzureichende Proteinzufuhr als auch durch erhöhten Eiweißkatabolismus, ist die führende Stoffwechselveränderung bei Hämodialysepatienten mit einem MIA- Syndrom. Laborchemische Parameter des Proteinmetabolismus sind daher auch am besten zur frühzeitigen Diagnose des MIA- Syndroms geeignet.
5. Im fortgeschrittenen Stadium der Malnutrition ist auch die Abnahme der Fettdepots am Stamm und an den Extremitäten nachweisbar. Zwar sind die Marker des Lipidstoffwechsels nicht zweckdienlich in der Diagnostik des MIA-Syndroms, aber als Verlaufsparemeter eignet sich der BMI gut zur Einschätzung der Fettdepots.
6. Klinisch neigen mangelernährte Dialysepatienten zur Hyperhydratation. Diese stellt sich symptomatisch in Form einer ödematösen Wassereinlagerung und/ oder eines erhöhten Blutdrucks dar, wenn das Sollgewicht nicht entsprechend korrigiert wird. Die Ursache der Überwässerung liegt in der Verschiebung des Anteils der festen Nahrungsbestandteile zu Gunsten des Flüssiganteils.

7. Die bioelektrische Impedanzmessung nach der Hämodialysebehandlung verifiziert die körperliche Zusammensetzung dieser Patienten. Der Phasenwinkel ist sowohl bei Katabolie als auch bei Hyperhydratation stark erniedrigt und hat eine prädiktive Aussagekraft für das Überleben von Dialysepatienten unabhängig davon, welcher der beiden genannten Einflussfaktoren die führende Rolle spielt.
8. Um bioelektrisch zwischen einer Malnutrition und einer Hyperhydratation zu unterscheiden, muss der gemessene Wasseranteil, der nicht 55 % überschreiten sollte, berücksichtigt werden. Alternativ und übersichtlicher ist die Verwendung des BIA- Vektorgraphs.
9. Bei mangelernährten Dialysepatienten scheint ein Cholecalciferol- Defizit zu bestehen. Es muss deshalb vermuten werden, dass der Vitamin D- Metabolismus in der Malnutrition inhibiert wird. Bei nicht genügender Vitamin D- Substitution wird die Gefahr eines sekundären Hyperparathyreoidismus mit seinen Komplikationen zunehmen.
10. Das regelmäßige Screening des Ernährungsstatus von Dialysepatienten ist eine gerechtfertigte medizinische Strategie, mangelernährte Risikopatienten zu identifizieren.
11. Es müssen dringend medizinische Optionen zur Verhinderung des MIA-Syndroms evaluiert werden. In erster Linie sollte die Supplementation nutritiver Bestandteile (Aminosäuren, Glukose, Lipide) und anti-inflammatorischer Substanzen (Omega-3-Fettsäuren) im Rahmen prospektiv-randomisierter und multizentrischer Studien untersucht werden.
12. Malnutrition, Inflammation und Atherosklerose bilden ein komplexes Krankheitsbild, das im klinischen Alltag vom Nephrologen noch deutlich unterschätzt und teilweise nicht berücksichtigt wird, obwohl es von überragender Bedeutung für die Prognose und Lebensqualität der niereninsuffizienten Patienten ist.

Lebenslauf

Persönliche Daten

geboren am : 25.02. 1968 in : Heilbad Heiligenstadt
Familienstand / Kinder : verheiratet seit 1999 / 3
Staatsangehörigkeit : deutsch
Konfession : römisch- katholisch

Schulbildung / Ausbildung

- 1974 im September Einschulung in die Polytechnische Oberschule "Otto Grotewohl" (jetzt "Lorenz- Kellner- Schule") in Heilbad Heiligenstadt
- 1984 - im Juli Abschluss der 10. Klasse an der POS "O. Grotewohl"
- ab September Beginn des zweijährigen Abiturlehrganges an der Erweiterten Oberschule "Wilhelm Pieck" (heute Staatl. Gymnasium) in Heilbad Heiligenstadt
- 1986 im Juli Ablegung der Reifeprüfung an der EOS "W. Pieck"
- 1986 - 89 Ableistung des Wehrdienstes in der NVA der DDR
- 1989 - 95 Studium im Fach Humanmedizin an der Martin- Luther- Universität Halle- Wittenberg in Halle (Saale)
- am 05. 07. 94 Abschluss des 2. Staatsexamens
- 04. 10. 94 - 04. 09. 95 Teilnahme am Praktischen Jahr im St. Elisabeth- Krankenhaus in Halle
- am 06. 09. 95 Ablegung des 3. Staatsexamens
- 1995 - 97 AiP in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II der Martin- Luther- Universität Halle- Wittenberg
am 11.06.1996 erfolgreiche Verteidigung der Dissertation:
"Funktionelle Spätergebnisse und Lebensqualität nach Pneumonektomie"

am 01.04.1997 Erhalt der Vollapprobation als Arzt

1997 - 04 Assistenzarzt in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
II der Martin- Luther- Universität Halle- Wittenberg
seit 13.12.2001 Facharzt für Innere Medizin
seit 25.09.2003 Nephrologe

seit 01.10.04 Oberarzt in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II
der Martin- Luther- Universität Halle- Wittenberg
2005 Zertifizierung: "Osteologe DVO" und "Hypertensiologe
DHL"

seit 01.01.06 stellvertretendes Mitglied der Ethik-Kommission des Landes
Sachsen-Anhalt, berufen vom Landesamt für Verbraucher-
schutz Sachsen-Anhalt

weitere Mitgliedschaften: Berufsverband Deutscher Internisten (BDI)
Deutsche Gesellschaft für Osteologie (DGO)
Marburger Bund (MB)

Halle, den 28.06.2007

Dr. med. Roman Fiedler

Selbständigkeitserklärung

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

Halle, den 28.06.2007

Dr. med. Roman Fiedler

Erklärung über frühere Habilitationsversuche

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

Halle, den 28.06.2007

Dr. med. Roman Fiedler

Danksagung

Zuerst möchte ich meinen hochverehrten Chef Herrn Prof. Dr. med. habil. Bernd Osten nennen. Ihm verdanke ich meine klinische Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin und zum Nephrologen. In meinem wissenschaftlichen Werdegang unterstützte er mich in aller Form bei der Auswertung von wissenschaftlichen Daten, der Durchführung von einigen wichtigen Multi-Center-Studien und letztendlich auch mit seinen kritischen Bemerkungen bei der Erstellung von Publikationen, Vorträgen und Posterbeiträgen.

Jederzeit Rat bei der Durchführung wissenschaftlicher Leistungen konnte ich auch von meinem ehemaligen Oberarzt Herrn PD Dr. med. habil. Heinz-Jürgen Deuber und von Herrn Prof. Dr. med. habil. P. Jehle erhalten, mit letzterem insbesondere in gemeinsamen wissenschaftlichen Projekten und Weiterbildungsveranstaltungen sowie in einem freundschaftlichen Miteinander.

Weiterer Dank gilt sowohl allen meinen ärztlichen Kolleginnen und Kollegen als auch den Dialyseschwestern und -pflegern sowie dem übrigen Personal der Klinik für Innere Medizin II, die nicht nur zum Gelingen meiner wissenschaftlichen Arbeiten beitrugen, sondern mich auch moralisch unterstützten.

Nicht zuletzt möchte ich mich auch ganz besonders bei meiner Familie, meiner Frau Sybill und den Kindern Wesley, Tebea und Damian, bedanken. Jederzeit standen sie mit voller Kraft hinter meinem wissenschaftlichen Werdegang, auch wenn das für sie bedeutete, auf den Ehemann und Vater häufig verzichten zu müssen. Ich danke ihnen für ihre aufrichtige Liebe und für die gemeinsame Zeit für unser familiäres Glück und Leben.

Dr. med. Roman Fiedler:

Parameter zur Diagnostik des Malnutrition- Inflammation- Atherosklerose (MIA)- Syndroms bei Hämodialysepatienten und ihre Bedeutung als Mortalitätsprädiktoren. Martin- Luther- Universität Halle- Wittenberg, Medizinische Fakultät, Habilitation, 103 Seiten, 2014.