



Fakultät für Medizin der Technischen Universität München

**Assoziation elektrokardiographischer Parameter der  
linksventrikulären Hypertrophie mit der Mortalität bei  
Hämodialysepatienten**

Peter Johannes Klaus Gundel

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin  
der Technischen Universität München  
zur Erlangung des akademischen Grades eines  
**Doktors der Medizin**  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzende: Prof. Dr. Gabriele Multhoff

Prüfende/-r der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Christoph Schmaderer
2. Prof. Dr. Agnes Görlach

Die Dissertation wurde am 12.11.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 17.05.2022 angenommen.

# Inhaltverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	4
<b>1. Einleitung</b> .....	6
1.1 Dialysepflichtigkeit und Komorbiditäten .....	6
1.2 Ursachen für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko von Dialysepatienten.....	7
1.3 Lebenserwartung und Todesursachen bei Dialysepatienten .....	8
1.4 Die linksventrikuläre Hypertrophie.....	9
1.4.1 Pathophysiologie der LVH und Myokardfibrose bei Dialysepatienten.....	9
1.4.2 Folgen von LVH und Myokardfibrose.....	12
1.5 Allgemeines zum EKG .....	12
1.6 Die EKG-LVH-Kriterien .....	14
1.6.1 Sokolow-Lyon-Index .....	15
1.6.2 Cornell-Index .....	15
1.6.3 Peguero-Lo Presti Index .....	15
1.7 Aktuelle Studien zu den EKG-LVH-Kriterien.....	17
1.7.1 Prävalenz der EKG-LVH im Vergleich zur Echo-LVH .....	17
1.7.2 Aktuelle Studien zu Sensitivität und Spezifität der EKG-LVH-Kriterien in der Bestimmung der LVH .....	18
1.7.3 Studien zu EKG-LVH und kardiovaskulären Ereignissen in unterschiedlichen Patientenkollektiven .....	19
1.7.4 Studien zu Peguero-Lo Presti Index und kardiovaskulärer sowie Gesamtmortalität .....	20
1.7.5 Studien zu EKG-LVH und Mortalität bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung.....	20
<b>2. Zielsetzung</b> .....	22
<b>3. Material und Methoden</b> .....	23
3.1 Studiendesign .....	23
3.2 Follow-up, Endpunkte und Zensierung.....	24
3.3 Einschluss- und Ausschlusskriterien .....	24
3.3.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien der ISAR-Studie .....	24
3.3.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien dieser Arbeit .....	25
3.4 Durchführung der Langzeitelektrokardiographie und Berechnung der EKG-LVH-Parameter.....	25
3.5 Statistische Methoden.....	28
<b>4. Ergebnisse</b> .....	32
4.1 Ein- und ausgeschlossene Patienten zur EKG Auswertung .....	32
4.2 Patientencharakteristika .....	33
4.2.1 Renale Grunderkrankungen .....	33

4.2.2 Komorbiditäten .....	34
4.2.3 Medikamentöse Therapie sowie Laborparameter .....	34
4.3 Todesursachen .....	36
4.4 Loss to Follow-up und Nierentransplantation .....	38
4.5. Gruppenunterschiede.....	38
4.5.1 Gruppenunterschiede verstorbener und überlebender Patienten.....	38
4.5.2 Gruppenunterschiede zwischen an kardiovaskulären Todesursachen Verstorbenen und den restlichen Patienten .....	39
4.5.3 Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit und ohne EKG-LVH.....	39
4.5.4 Sensitivitätsanalyse der eingeschlossenen und ausgeschlossenen Patienten.....	42
4.6. EKG-LVH-Kriterien.....	42
4.6.1 Verteilung der Messzeitpunkte.....	42
4.6.2 Verteilung der Messwerte der EKG-LVH-Kriterien .....	43
4.6.3 Korrelation der verschiedenen EKG-LVH-Kriterien untereinander .....	45
4.7. EKG-LVH-Kriterien und Gesamtmortalität .....	47
4.8. EKG-LVH-Kriterien und kardiovaskuläre Mortalität.....	51
4.9 Peguero-Lo Presti Index mit Cut-off-Wert 4 mV .....	58
4.10 Determinanten der EKG-LVH-Kriterien .....	61
4.11 Vergleich der EKG-LVH-Kriterien vor und nach der Dialyse.....	63
4.11.1 Peguero-Lo Presti Index vor und nach der Dialyse .....	64
4.11.2 Cornell-Index vor und nach der Dialyse .....	65
4.11.3 Sokolow-Lyon-Index vor und nach der Dialyse .....	66
4.12 Determinanten des Unterschieds der prä- und postdialytischen EKG-LVH-Messwerte.....	68
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>70</b>
5.1 EKG-LVH beeinflussende Faktoren .....	70
5.2 EKG-Veränderungen im Verlauf der Dialyse .....	73
5.3 Bedeutung der EKG-LVH Kriterien .....	75
5.4 Computerbasierte automatisierte EKG-Auswertung.....	76
5.5 Klinische Implikationen und mögliche therapeutische Konsequenzen .....	76
<b>6. Limitationen .....</b>	<b>79</b>
<b>7. Zusammenfassung .....</b>	<b>81</b>
<b>8. Ausblick .....</b>	<b>84</b>
 <b>Anhang .....</b>	 <b>85</b>
Basisdatenvergleich Gesamtmortalität.....	85
Basisdaten der ein- und ausgeschlossenen Patienten .....	86
<b>Vorveröffentlichung .....</b>	<b>87</b>

<b>Danksagung</b> .....	88
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	89
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	90
<b>Literaturverzeichnis</b> .....	94

## Abkürzungsverzeichnis

d	Mittelwert der Differenzen
µg	Mikrogramm
95%-KI	95% Konfidenzintervall
ACE Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer
AIT	Austrian Institute Of Technology
AT1-Rezeptoantagonisten	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten
b	Regressionskoeffizient
BMI	Body-Mass-Index
BSB	Bifaszikulärer Block
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCI	Charlson-Komorbiditätsindex
cMRI	Kardiale Magnetresonanztomographie
cMRI-LVH	linksventrikuläre Hypertrophie in der kardialen Magnetresonanztomographie
CNE	Chronische Nierenerkrankung
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CV-Mortalitätsrisiko-Score	kardiovaskulärer Mortalitätsrisiko-Score
Delta	Differenz zwischen prä- und postdialytischen Messwerten
df	Anzahl der Freiheitsgrade
dl	Deziliter
Echo	Echokardiografie
Echo-LVH	linksventrikuläre Hypertrophie diagnostiziert in der Echokardiografie
EKG	Elektrokardiogramm
EKG-LVH	Erfüllung von elektrokardiografischen Kriterien der linksventrikulären Hypertrophie
ERA-EDTA	European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association
et al.	Et alii/aliae (lat.); und andere
FGF23	Fibroblast growth factor 23
FGFR4	Fibroblast Growth Factor Receptor 4
g	Gramm
G/l	Zellzahl 10 <sup>9</sup> pro Liter (1 G/l = 10 <sup>9</sup> Zellen pro Liter)
h	Stunde
HD	Hämodialyse
HR	Hazard Ratio
hsCRP	Hochsensitives C-reaktives Protein
IL6	Interleukin 6
Inc.	Incorporated, Kapitalgesellschaft
IQR	Interquartilabstand
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
kg	Kilogramm
KHK	koronare Herzerkrankung
KI	95% Konfidenzintervall
Kt/V	Harnstoff-Clearance (K) pro Behandlungszeit (t) bezogen auf das Harnstoffverteilungsvolumen (V) im Körper
l	Liter
LSB	Linksschenkelblock
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie

M	Mittelwert
Messung 1	Messung zu einem beliebigen Zeitpunkt
Messung 2	Messung 5 ( $\pm 5$ ) Minuten nach Aufzeichnungsbeginn und damit vor Dialysebeginn
Messung 3	Messung 1h ( $\pm 10$ min) nach Dialyseende
mg	Milligramm
min	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule, Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
mV	Millivolt
n	Fallzahl bzw. Anzahl an Merkmalsausprägungen
NA	not available (engl.); nicht verfügbar / not applicable (engl.); nicht anwendbar
ng	Nanogramm
p	Signifikanzniveau
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
Peg-4mV	Peguero-Lo Presti mit Cut-off 4mV
pg	Pikogramm
r	Korrelationskoeffizient
R <sup>2</sup>	Bestimmtheitsmaß R <sup>2</sup>
r <sup>2</sup>	Bestimmtheitsmaß r <sup>2</sup>
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RaVL	Amplitude der R-Zacke in der Ableitung aVL
RSB	Rechtsschenkelblock
RV <sub>5</sub>	Amplitude der R-Zacke in der Ableitung V5
RV <sub>6</sub>	Amplitude der R-Zacke in der Ableitung V6
s	Standardabweichung
S <sub>D</sub>	Amplitude der S-Zacke in der Einzelableitung mit der größten S-Zacke
SE	standard error (engl.); Standardfehler
SV <sub>3</sub>	Amplitude der S-Zacke in der Ableitung V3
SV <sub>4</sub>	Amplitude der S-Zacke in der Ableitung V4
USRDS	United States Renal Data System
vs	versus (engl.), gegenüber
X <sup>2</sup>	Chi Quadrat Wert
Z.n.	Zustand nach
$\varphi$	Phi-Koeffizient

# 1. Einleitung

## 1.1 Dialysepflichtigkeit und Komorbiditäten

Die Prävalenz dialysepflichtiger Patienten nimmt weltweit nach wie vor zu (Kramer et al., 2018; Liyanage et al., 2015; MNC-GmbH, 2018; Saran et al., 2020; United States Renal Data System, 2019). Dies ist unter anderem auf das zunehmende Durchschnittsalter der Bevölkerung, den verbesserten Zugang zu Dialysebehandlungen, verbesserte Therapieverfahren, aber auch auf die zunehmende Prävalenz an Komorbiditäten wie Adipositas, arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus zurückzuführen (Heaf, 2017; United States Renal Data System, 2017). In Deutschland lag die Prävalenz dialysepflichtiger gesetzlich versicherter Patienten 2016 bei ca. 77000 (MNC-GmbH, 2017). Unter anderem aufgrund des eingeschränkten Angebots an Spenderorganen stellt die Dialysebehandlung bei terminaler Niereninsuffizienz häufig die einzige alternative Therapieoption dar.

In Deutschland stellt Diabetes mellitus und die damit einhergehende diabetische Nephropathie die Hauptursache für Dialysepflichtigkeit dar (ca. 24%), dicht gefolgt von der vaskulären/hypertensiven Nephropathie (ca. 22%) und den glomerulären Nephropathien (17%) (MNC-GmbH, 2018). Einen deutlich geringeren Anteil machen terminale Niereninsuffizienz aufgrund von Zystennieren (6%) sowie interstitiellen Nephropathien (6%) und Systemerkrankungen (4%) aus (MNC-GmbH, 2018). Eine ähnliche Verteilung der Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz findet sich im internationalen Vergleich (Kramer et al., 2019; United States Renal Data System, 2018).

Bei Dialysepatienten ist eine hohe Prävalenz kardiovaskulärer Komorbiditäten von je nach Studie 70–80% bekannt (Di Lullo, Gorini, Russo, Santoboni, & Ronco, 2015; Hemmelgarn, Manns, Quan, & Ghali, 2003; Liu, Huang, Gilbertson, Foley, & Collins, 2010; Longenecker et al., 2000)(United States Renal Data System, 2018). Vor allem koronare Herzerkrankung (KHK), Herzinsuffizienz und periphere arterielle Verschlusskrankung (pAVK) mit einer Prävalenz von je ca. 40% aber auch arterielle Hypertonie, linksventrikuläre Hypertrophie (LVH), Zustand nach akutem Myokardinfarkt und Apoplex sind häufig vertretene Komorbiditäten (Berl & Henrich, 2006; Sarafidis et al., 2017; United States Renal Data System, 2017). Selbst jüngere Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz im Alter zwischen 22 und 44 Jahren haben bereits in ca. 50% der Fälle eine kardiovaskuläre Erkrankung und dementsprechend eine signifikant erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (United States Renal Data System, 2017). Folglich handelt es sich bei Dialysepatienten um ein kardiovaskuläres Risikokollektiv.

## **1.2 Ursachen für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko von Dialysepatienten**

Passend dazu sind kardiovaskuläre Ursachen auch die Haupttodesursache bei Dialysepatienten. Laut United States Renal Data System (USRDS) und Deutscher Diabetes Dialyse Studie sind kardiovaskuläre Erkrankungen für ca. 40–50% der bekannten Todesfälle bei Dialysepatienten verantwortlich. Arrhythmien und plötzlicher Herztod machen hierbei den größten Anteil aus (Dimitris Poulidakos, Banerjee, & Malik, 2013; United States Renal Data System, 2018; Wanner et al., 2005). Zur erhöhten kardiovaskulären Mortalität trägt sowohl das vermehrte Vorkommen klassischer Risikofaktoren als auch das Auftreten von mit der chronischen Nierenerkrankung und Dialyse assoziierten Risikofaktoren bei. Hierbei haben hämodynamische, inflammatorische und biochemische Faktoren sowie autonome und endokrine Faktoren, strukturelle Veränderungen und Arrhythmie-auslösende Faktoren einen wesentlichen additiven Einfluss (Dimitris Poulidakos et al., 2013; Saravanan & Davidson, 2010). Tabelle 1 stellt eine Zusammenfassung dieser Risikofaktoren dar. Viele dieser Faktoren begünstigen Arteriosklerose, myokardiales Remodelling und plötzlichen Herztod. Das Zusammenspiel dieser verschiedenen Faktoren kann eine mögliche Erklärung dafür sein, dass der plötzliche Herztod auch bei optimaler Blutdruckeinstellung, Cholesterineinstellung sowie koronaren Revaskularisationseingriffen bei Dialysepatienten häufiger auftritt als bei der Allgemeinbevölkerung (Glassock et al., 2009; Ritz & Wanner, 2008). Denn auch bei Patienten ohne KHK ist eine chronische Niereninsuffizienz mit einem erhöhten Risiko für einen plötzlichen Herztod assoziiert. Dies legt nahe, dass weitere Faktoren neben Atherosklerose und KHK eine Rolle in der Entstehung tödlicher Arrhythmien bei Dialysepatienten spielen (Glassock, Pecoits-Filho, & Barberato, 2009; Dimitris Poulidakos et al., 2013; Ritz & Wanner, 2008).



Tabelle 1: Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Dialysepatienten

<b>Klassische Risikofaktoren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• BMI</li> <li>• Genetische Faktoren</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Arterielle Hypertonie</li> <li>• Dyslipidämie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rauchen</li> <li>• Hyperhomocysteinämie</li> <li>• Niedriges Serum-Albumin</li> <li>• Reduzierte physische Aktivität</li> <li>• Schlafapnoe</li> <li>• Alkoholabusus</li> </ul>
<b>Hämodynamische, inflammatorische und biochemische Faktoren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Volumenüberladung</li> <li>• Elektrolytveränderungen</li> <li>• Veränderungen des Calcium-Phosphat Haushalts</li> <li>• Veränderungen des Säure-Basen Haushalts</li> <li>• Anämie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertonie</li> <li>• Urämie</li> <li>• Oxidativer Stress</li> <li>• Inflammation</li> </ul>
<b>Autonome und endokrine Faktoren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• urämische autonome Neuropathie mit u.a. verminderter Vagusaktivität</li> <li>• Reduzierter Katabolismus von zirkulierenden adrenergen Hormonen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Überaktivität des Sympathikus</li> <li>• (Diabetische) autonome Neuropathie</li> <li>• Aktivierung des RAAS Systems</li> </ul>
<b>Strukturelle Veränderungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Myokardhypertrophie und myokardiales Remodelling</li> <li>• Arteriosklerose, KHK und akuter Myokardinfarkt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Herzinsuffizienz</li> <li>• Diffuse Myokardiale Fibrose</li> </ul>
<b>Arrhythmie begünstigende Faktoren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rasche Volumen und Blutdruckschwankungen während der Dialyse</li> <li>• Elektrolytveränderungen</li> <li>• Akute koronare Ischämie</li> <li>• Akute Veränderungen der Regulation des autonomen Nervensystems während der Dialyse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderte kardiale Erregungsausbreitung und Reentry-Kreisläufe</li> <li>• QT-Verlängerungen</li> <li>• intradialytisch verminderte Myokardperfusion und reversible segmentale ventrikuläre Dysfunktion</li> </ul>

**Quellen:** Glassock et al., 2009; Henrich, 2009; Kessler et al., 2007; Dimitris Poulidakos et al., 2013; Saravanan & Davidson, 2010

### 1.3 Lebenserwartung und Todesursachen bei Dialysepatienten

Auch wenn es in den letzten Jahren in Europa und den USA zu einer geringen Abnahme der Gesamtmortalität und kardiovaskulären Mortalität bei Dialysepatienten gekommen ist, sind chronische Nierenerkrankungen nach wie vor mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert (Pippias et al., 2016; United States Renal Data System, 2019). Entsprechend der Daten des Jahresberichts 2016 der European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) haben Dialysepatienten im Alter zwischen 20 und 44 Jahren eine um 2/3 (also ca. 33 Jahre) geringere Lebenserwartung verglichen mit der gleichaltrigen Allgemeinbevölkerung (Kramer et al., 2019). Die durchschnittliche Lebenserwartung von Dialysepatienten im Alter von 50–54 Jahren beträgt ca. 9 Jahre im Vergleich zu 28–33 Jahren bei der gleichaltrigen Allgemeinbevölkerung (ERA-EDTA Registry, 2018). Die Lebenserwartung bei terminaler Niereninsuffizienz ist dementsprechend vergleichbar oder sogar schlechter als die Lebenserwartung bei einer Krebserkrankung (Dimitris Poulidakos et al., 2013; United States Renal Data System, 2018). Nierentransplantierte Patienten dagegen haben eine höhere Lebenserwartung als Dialysepatienten (Kramer et al., 2019). Diese Daten zeigen eindrücklich, dass noch weitere Maßnahmen zur Optimierung der Versorgung und Risikoprädiktion bei Dialysepatienten

benötigt werden (Schmaderer et al., 2016). In dieser Arbeit sollen, zur Verbesserung der kardiovaskulären Risikoprädiktion, EKG-Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie im EKG bei Dialysepatienten genauer beleuchtet werden.

## **1.4 Die linksventrikuläre Hypertrophie**

Unter LVH im Allgemeinen versteht man die Vergrößerung der linksventrikulären Masse des Herzens durch Hypertrophie der Myozyten (Lazzeroni, Rimoldi, & Camici, 2016).

Als Goldstandard zur Bestimmung der LVH wird häufig die kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT) angesehen, die außerdem eine Aussage über die Ausprägung der Myokardfibrose sowie die Form der Hypertrophie zulässt (Bottini et al., 1995; Glassock et al., 2009). MRT-Untersuchungen sind jedoch sehr zeitaufwendig und kostenintensiv. Die Echokardiografie ist die im klinischen Alltag am häufigsten zur Bestimmung der linksventrikulären Masse verwendete Methode, die außerdem eine hohe Sensitivität und Spezifität bezüglich der Detektion von LVH aufweist (Glassock et al., 2009; Kahan & Bergfeldt, 2005). Das Verfahren ist jedoch untersucherabhängig sowie abhängig von Thoraxkonfiguration, Körpergewicht und Schallbarkeit des Patienten. Außerdem können Volumenveränderungen während der Dialyse zu Messungenauigkeiten in der Echokardiografie führen (Glassock et al., 2009).

Das EKG ist deutlich preisgünstiger als die MRT, leichter verfügbar und außerdem eine häufige Routineuntersuchung bei Dialysepatienten (Covic et al., 2013). Allerdings zeigte sich in verschiedenen Studien eine begrenzte Sensitivität der EKG-LVH-Kriterien in der Erkennung einer LVH (siehe Kapitel 1.7.2) (Pewsner et al., 2007). Es gibt jedoch Studien, welche einen, auch nach Adjustierung auf die linksventrikuläre Masse, unabhängigen Einfluss der EKG-LVH auf die kardiovaskuläre Mortalität beschreiben (Ljuba Bacharova, Schocken, Estes, & Strauss, 2014; W. B. Kannel, 2000; Sundstrom et al., 2001).

### **1.4.1 Pathophysiologie der LVH und Myokardfibrose bei Dialysepatienten**

Bei der LVH kommt es neben der Hypertrophie der Myozyten außerdem zu einer Vermehrung von Fibroblasten sowie zu vermehrter Kollagenbildung und damit zu einem Remodelling mit Myokardfibrose (Burchfield, Xie, & Hill, 2013; Kahan & Bergfeldt, 2005; M. Xie, Burchfield, & Hill, 2013).

Mehrere pathophysiologische Wege führen zur LVH bei Dialysepatienten. Die hohe Prävalenz der LVH bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz erklärt sich durch das vermehrte Vorhandensein allgemeiner kardiovaskulärer Risikofaktoren (siehe Tabelle 2), durch die Erhöhung der Vor- und Nachlast sowie eine Vielzahl weiterer Faktoren (siehe Tabelle 3) (Covic

et al., 2013; Glassock et al., 2009). Eine Erhöhung der Vorlast führt eher zu exzentrischem, eine Erhöhung der Nachlast wiederum zu konzentrischem Remodelling (Di Lullo et al., 2015; Glassock et al., 2009; Dimitris Poulikakos et al., 2013).

Allgemeine Risikofaktoren für LVH in der Allgemeinbevölkerung und bei Dialysepatienten sind Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Alter, Rauchen, Übergewicht, männliches Geschlecht, hoher Salzkonsum, Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), genetische Faktoren, Alkohol und andere Erkrankungen (Campese, 2014; Kahan & Bergfeldt, 2005).

Faktoren, die die Entwicklung einer LVH bei Dialysepatienten zusätzlich begünstigen sind übermäßige Aktivierung des RAAS, Hemmung der NO-Synthese, Arteriosklerose, intravaskuläre Volumenzunahme, sympathische und parasympathische neurohormonale Effekte, oxidativer Stress, Retention oder vermehrte Produktion LVH-begünstigender Faktoren (z.B. Endothelin 1, FGF23), vermehrte Inflammation, Veränderungen des Mineralstoffwechsels sowie weitere Faktoren, die Tabelle 3 entnommen werden können (Campese, 2014; Di Lullo et al., 2015; Glassock et al., 2009; Meisinger, Koenig, Baumert, & Doring, 2008; Dimitris Poulikakos et al., 2013). Das Zusammenspiel dieser und weiterer Faktoren führt zur Zellhypertrophie sowie zum Remodelling des Herzmuskels (Di Lullo et al., 2015). Die Volumenüberladung scheint hierbei eine zentrale Rolle in der Pathogenese der LVH zu spielen (Glassock et al., 2009).

Tabelle 2: Allgemeine Risikofaktoren für die Entstehung einer LVH in der Allgemeinbevölkerung und bei Dialysepatienten

Allgemeine Risikofaktoren für die Entstehung der LVH		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arterielle Hypertonie</li> <li>• Diabetes Mellitus</li> <li>• Hypercholesterinämie</li> <li>• Alter</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Männliches Geschlecht</li> <li>• Hoher Salzkonsum</li> <li>• Rauchen</li> <li>• Übergewicht</li> <li>• Herzklappenvitien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alkohol und andere Erkrankungen</li> <li>• Genetische Faktoren.</li> <li>• Remodelling nach Myokardschaden z.B. nach Myokardinfarkt</li> <li>• RAAS System↑</li> </ul>

**Quellen:** Di Lullo et al., 2015; Glassock et al., 2009; Kahan & Bergfeldt, 2005; Dimitris Poulidakos et al., 2013) (Campese, 2014; Meisinger et al., 2008

Tabelle 3: Bei Dialysepatienten vermehrt auftretende LVH begünstigende Faktoren.

Bei Dialysepatienten vermehrt auftretende LVH begünstigende Faktoren			
Vorlast	Nachlast	Weitere Faktoren	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intravaskuläre Volumenzunahme durch Salz- und Flüssigkeitsretention</li> <li>• Sekundäre Anämie</li> <li>• Arteriovenöse Fisteln</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktivierung des RAAS-Systems</li> <li>• Gefäßsteifigkeit durch Arteriosklerose</li> <li>• Hemmung der NO-Synthese</li> <li>• Vermehrte Vasokonstriktion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profibrotische Effekte des RAAS-Systems</li> <li>• sympathische und parasymphatische neurohormonale Effekte (Katecholamine↑)</li> <li>• Veränderungen des Mineralstoffwechsels</li> <li>• (Mikro-)Inflammation (TNF-<math>\alpha</math>, IL-1 und IL-6, CRP)</li> <li>• Endotheliale Dysfunktion</li> <li>• Oxidativer Stress</li> <li>• (intradialytische) Mikroischämien</li> <li>• Zytokine</li> <li>• FGF23↑(fibroblast growth factor)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Homocystein ↑</li> <li>• Aktivierung der Xanthin-Oxidase</li> <li>• Endothelin 1 ↑</li> <li>• Plasma-Natriumspiegel ↑ (dadurch Versteifung des Gefäßendothels)</li> <li>• erhöhtes Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA)</li> <li>• Hypoalbuminämie</li> <li>• NO Freisetzung ↓</li> <li>• Anämie, Eisenmangel und Erythropoetinmangel</li> <li>• Urämie</li> </ul>

**Quellen:** Di Lullo et al., 2015; Glassock et al., 2009; Kahan & Bergfeldt, 2005; Dimitris Poulidakos et al., 2013; Campese, 2014; Gross & Ritz, 2008; Gutierrez et al., 2009; Meisinger et al., 2008

Die vermehrte Muskelmasse des Herzens bei LVH sowie die gesteigerte Herzarbeit erhöhen den Sauerstoffbedarf. Dies wiederum verschlimmert die Auswirkungen einer KHK und begünstigt vermehrte Ischämien, Zellfibrose und Zellverlust (Strauer, 1979; Vatner & Hittinger, 1993). Myokardiale Hypertrophie und Ischämie führen zu zellulärer Apoptose und Autophagie sowie zu vermehrter Produktion von extrazellulärer Matrix und einer dadurch vermehrten interzellulären Fibrose (Conrad et al., 1995; Diwan et al., 2008; Glassock et al., 2009). Auch eine Überaktivität des Sympathikus und des RAAS-Systems, Veränderungen des Mineralstoffwechsels sowie die vermehrte Produktion und Retention profibrotischer Wachstumsfaktoren tragen zur kardialen Fibrose bei (Di Lullo et al., 2015; Dimitris Poulidakos et al., 2013). Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zeigt sich hierbei eine vermehrte diffuse interzelluläre Myokardfibrose, die nur bei Patienten mit Niereninsuffizienz und nicht bei Patienten mit ähnlichen Blutdruckwerten ohne Nierenerkrankung beobachtet werden kann

(Aoki et al., 2005; Glassock et al., 2009; Gross & Ritz, 2008; Gerhard Mall et al., 1988). Zu großer Volumenentzug während der Dialyse sowie intradialytische Hypotension und „Myocardial Stunning“, also vorübergehende Wandbewegungsstörungen durch Ischämie, können dem Myokard ebenfalls schaden und eine Myokardfibrose begünstigen (Burton, Jefferies, Selby, & McIntyre, 2009; Glassock et al., 2009).

### 1.4.2 Folgen von LVH und Myokardfibrose

LVH und Myokardfibrose haben eine verminderte Compliance des Myokards sowie eine Beeinträchtigung der Kontraktilität zur Folge und es resultiert eine diastolische und systolische Dysfunktion. Außerdem reduzieren strukturelle Veränderungen der Koronararterien sowie die interstitielle Myokardfibrose und die vermehrte Myokardmasse die koronare Flussreserve, es kommt vermehrt zu ischämischen Herzschäden (Kahan & Bergfeldt, 2005). Des Weiteren führen LVH und Myokardfibrose zu einer Störung der elektrischen Erregungsleitung im Herzen und begünstigen die Entstehung von Reentry Kreisläufen und Herzrhythmusstörungen bis hin zum plötzlichen Herztod (Campese, 2014; Glassock et al., 2009). Die Entwicklung und der Schweregrad der LVH sind dementsprechend stark mit der kardiovaskulären Mortalität und plötzlichem Herztod in der Allgemeinbevölkerung, bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sowie bei Dialysepatienten assoziiert (Benjamin & Levy, 1999; Campese, 2014; Di Lullo et al., 2015; Glassock et al., 2009; Kahan & Bergfeldt, 2005; Silberberg, Barre, Prichard, & Sniderman, 1989; Zoccali et al., 2004).

Tabelle 4: Folgen der LVH

<b>Folgen der linksventrikulären Hypertrophie</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Systolische Dysfunktion</li><li>• Diastolische Dysfunktion und verminderte linksventrikuläre Compliance</li><li>• Verminderte koronare Flussreserve durch interstitielle Myokardfibrose und vermehrte Myokardmasse</li><li>• Strukturelle Veränderungen der Koronararterien und Abnahme der myokardialen Kapillaren</li><li>• Vermehrtes Auftreten ischämischer Herzschäden</li><li>• Erregungsausbreitungsstörungen und Arrhythmien</li></ul>



**Quellen:** Campese, 2014; Kahan & Bergfeldt, 2005

## 1.5 Allgemeines zum EKG

Durch die Erregung der Herzmuskelzellen entstehen kleine elektrische Dipole welche in der Summe als messbare Potentialdifferenzen an der Körperoberfläche abgeleitet werden können. Das EKG stellt eine Aufzeichnung der während der Herzaktion stattfindenden Potentialänderungen dar (Huppelsberg & Walter, 2013; Kligfield et al., 2007). Es ergibt sich

immer dann ein großer elektrischer Summationsvektor, wenn viele Myokardzellen bzw. ein großer Myokardbereich mit einer möglichst gleich ausgerichteten Erregungsfront gleichzeitig erregt wird (Schmidt, Lang, & Heckmann, 2011).

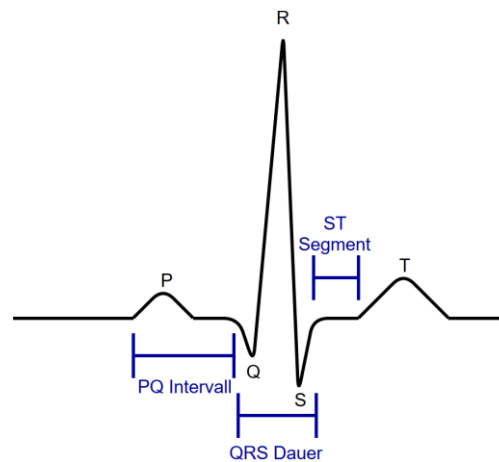


Abbildung 1: EKG-Signal mit Beschriftung der einzelnen Amplituden und Strecken. Abbildung erstellt nach Huppelsberg & Walter, 2013.

Das EKG-Signal besteht aus der P-Welle, dem QRS-Komplex sowie der T-Welle. Wobei die P-Welle der Vorhoferregung, der QRS-Komplex der Kammererregung und die T-Welle der Repolarisation bzw. Erregungsrückbildung des Ventrikels entspricht (Schmidt et al., 2011). Während der Kammererregung werden zunächst Teile des Ventrikelseptums erregt (Q-Zacke in II), im Anschluss zeigt der Summationsvektor zunächst Richtung Herzspitze (R-Zacke in II) und am Ende Richtung Herzbasis (S-Zacke in II), die Erregung erfolgt dabei von der Herzinnenschicht zur -außenschicht (Lang & Lang, 2007; Schmidt et al., 2011). Abbildung 1 zeigt ein EKG-Signal mit Beschriftung der einzelnen Amplituden und Segmente.

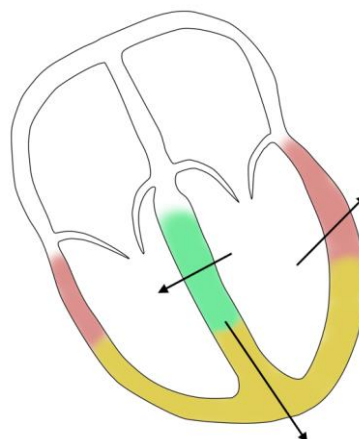


Abbildung 2: Erregungsausbreitung: Während der Kammererregung werden zunächst Teile des Ventrikelseptums erregt (Q-Zacke in II), im Anschluss zeigt der Summationsvektor zunächst Richtung Herzspitze (R-Zacke in II) und am Ende Richtung Herzbasis (S-Zacke in II) Quelle: Abbildung erstellt nach Vorbild S. E. Mulroney and Myers (2009) S. 106.

Beim 12-Kanal-EKG gilt es die Extremitätenableitungen nach Einthoven und Goldberg (I, II, III, aVL, avF, avR), welche sich hauptsächlich auf die Frontalebene projizieren sowie die Brustwandableitungen (V<sub>1</sub>–V<sub>6</sub>), welche vor allem die elektrischen Potentiale/Ströme der Horizontalebene abbilden, zu unterscheiden. Die Verteilung der Extremitätenableitungen kann dem Cabrera-Kreis entnommen werden (siehe Abbildung 3) (Huppelsberg & Walter, 2013). Abbildung 4 wiederum stellt einen schematischen Querschnitt des Thorax mit Darstellung der Brustwandableitungen dar.

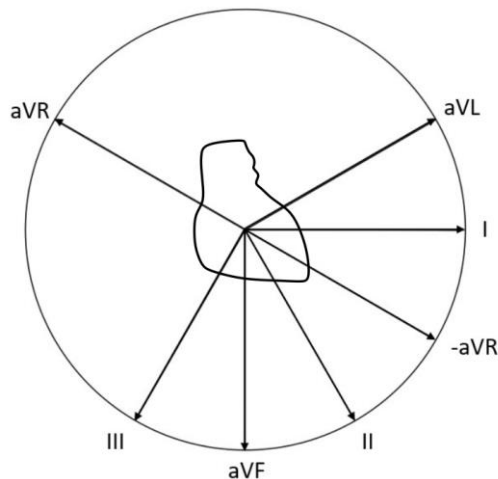


Abbildung 3: Cabrearakreis mit Darstellung der Extremitätenableitungen.  
Quelle: Abbildungen erstellt nach Schmidt et al., (2011) S. 533

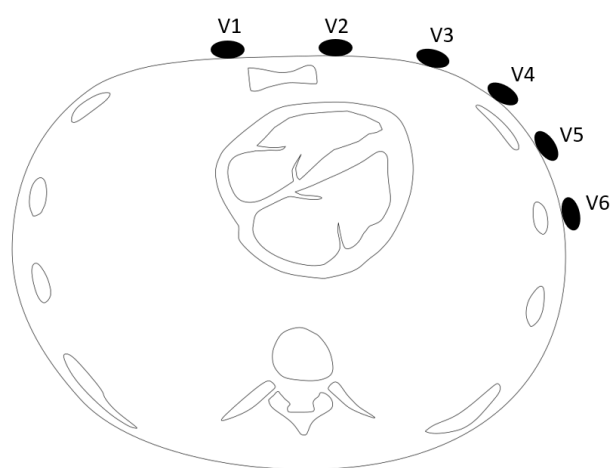


Abbildung 4: Schematischer Axialschnitt des Thorax mit Darstellung der Brustwandableitungen.  
Quelle: Abbildungen erstellt nach Peguero et al., (2017)

Die Ausprägung der verschiedenen EKG-Zacken sind je nach gewählter Ableitung verschieden (Conti, 2013; S. Mulrone & Myers, 2015). Die parallel zum Hauptvektor der elektrischen Erregung verlaufende Ableitung weist den größten positiven Ausschlag auf, bei einem Winkel  $>90^\circ$  zwischen Hauptvektor und Ableitung resultiert dagegen ein negativer Ausschlag (von Olshausen, 2005).

## 1.6 Die EKG-LVH-Kriterien

EKGs werden in der klinischen Überwachung der Dialysepatienten nach Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) bei Dialysebeginn sowie im Anschluss mindestens einmal pro Jahr empfohlen (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, 2005). Eine Ermittlung der EKG-LVH-Kriterien aus diesen Routineuntersuchungen ist problemlos möglich. Es gibt zahlreiche unterschiedliche EKG-LVH-Kriterien mit unterschiedlichen Berechnungsmodellen, wobei sich viele davon auch für eine automatisierte computerbasierte Auswertung eignen. Viele EKG-LVH-Kriterien basieren auf der Annahme, dass eine große Myokardmasse zu hohen R- und S-Amplituden führt (Ljuba Bacharova & Estes, 2017). Ein einzelnes allen anderen überlegenes EKG-LVH Kriterium gibt es bisher nicht. Die Prävalenz der EKG-LVH-

Kriterien schwankt je nach verwendetem EKG-LVH-Kriterium und je nach Patientenkollektiv deutlich (siehe auch Kapitel 1.7.1) (Hsieh, Pham, & Froelicher, 2005). EKG-LVH-Kriterien zeigten zur Diagnostik der LVH in unterschiedlichen Studien insgesamt eine geringe Sensitivität bei höherer Spezifität (siehe auch Kapitel 1.7.2) (Pewsnar et al., 2007). In dieser Arbeit wurde der Fokus auf den neueren Peguero-Lo Presti Index sowie die etablierten Cornell- und Sokolow-Lyon-Index gelegt.

### **1.6.1 Sokolow-Lyon-Index**

Der Sokolow-Lyon-Index ist einer der am weitesten verbreiteten EKG-LVH-Kriterien (Courand, Lantelme, & Gosse, 2015). Er wurde bereits 1949 von Maurice Sokolow und Thomas P. Lyon im American Heart Journal veröffentlicht (Sokolow & Lyon, 1949). Zur Berechnung des Sokolow-Lyon-Index werden die Amplituden von S in  $V_1$  sowie die größte R-Amplitude aus  $V_5$  oder  $V_6$  addiert. Wird ein Cut-off-Wert von 3,5 mV überschritten ist das Sokolow EKG Kriterium positiv. Es erfolgt keine Unterscheidung zwischen Mann und Frau (Sokolow & Lyon, 1949).

### **1.6.2 Cornell-Index**

Der Cornell-Index ist ein ebenfalls weit verbreitetes EKG-LVH Kriterium, das bereits seit 1985 Anwendung findet und von Casale et al. publiziert wurde (Casale, Devereux, Alonso, Campo, & Kligfield, 1987; Casale et al., 1985). Einige Studien beschreiben den Cornell-Index als eines der genauesten EKG-LVH-Kriterien und in mehreren Studien zeigt sich ein besserer diagnostischer Wert des Cornell-Index gegenüber dem Sokolow-Lyon-Index sowohl bezüglich LVH Prädiktion als auch bezüglich der Prädiktion der kardiovaskulären Mortalität (Courand et al., 2015; Peguero et al., 2017; Salles, Cardoso, Fiszman, & Muxfeldt, 2010; Schillaci et al., 1994). Zur Berechnung des Cornell-Index werden die Amplituden von R in  $avL$  und S in  $V_3$  addiert. Beim Cornell-Index gibt es im Gegensatz zum Sokolow-Lyon-Index geschlechtsspezifische Cut-off-Werte (Frauen 2,0 mV; Männer 2,8 mV), werden diese überschritten sind die Kriterien des Cornell-Index erfüllt.

### **1.6.3 Peguero-Lo Presti Index**

Der Peguero-Lo Presti Index ist ein relativ neues, 2017 von Julio G. Peguero, Saberio Lo Presti und Kollegen entwickeltes EKG-LVH Kriterium mit unterschiedlichen Cut-off-Werten für Männer (2,8 mV) und Frauen (2,3 mV). Zur Berechnung des Peguero-Lo Presti Index wird die Amplitude von S in  $V_4$  zur größten S-Zacken Amplitude in einer der Einzelableitungen addiert.



Im Gegensatz zu Sokolow- und Cornell-Index konzentriert sich der Peguero-Lo Presti Index nur auf die S-Amplituden. Hierbei erfolgt beim Peguero-Lo Presti Index jedoch zusätzlich zur (Amplituden-)Messung in einer festen Ableitung ( $SV_4$ ) eine flexiblere Messung in der Einzelableitung mit der größten S-Zacke ( $S_D$ ).

In der Studie von Peguero et al. (2017) mit 94 Patienten, davon 47 mit Z.n. hypertensiven Krisen und 47 Patienten mit normalen Blutdruckwerten, zeigte das Peguero-Lo Presti Kriterium eine höhere Sensitivität in der Diagnose einer LVH im Vergleich zu Cornell-Index und Sokolow-Lyon-Index. Wobei noch eine weitere Betrachtung in größeren Bevölkerungsgruppen erfolgen muss (Peguero et al., 2017).

In einigen aktuellen Studie wird zur Prädiktion der kardiovaskulären Mortalität ein höherer Cut-off-Wert für den Peguero-Lo Presti Index vorgeschlagen (Clark & Macfarlane, 2017; Ha, Elbadawi, & Froelicher, 2018). In einer retrospektiven Studie mit US-Veteranen zeigte sich der Peguero-Lo Presti Index dem Cornell-Index bzgl. Prädiktion der kardiovaskulären Mortalität unterlegen, es sei denn es wurde ein geschlechtsunabhängiger Cut-off-Wert von  $S_D+SV_4 >4,0$  mV verwendet (Ha et al., 2018). Eine geschlechterspezifische Unterscheidung der Cut-off Werte erfolgte in dieser Studie nicht.

Viele EKG-LVH-Parameter konzentrieren sich vor allem auf die Messung der R-Amplituden. Beim Peguero-Lo Presti Kriterium werden dagegen die S-Amplituden verwendet, welche die Depolarisation der freien Wand des linken Ventrikels möglicherweise besser repräsentieren (Peguero et al., 2017). Hierin sehen die Autoren Peguero et al. (2017) den Vorteil des Peguero-Lo Presti Index, andere Autoren geben jedoch zu bedenken, dass dadurch, dass nur S-Amplituden verwendet werden Fälle von LVH, die sich durch hohe R-Amplituden manifestieren übersehen werden können (Clark & Macfarlane, 2017; Peguero et al., 2017).

## 1.7 Aktuelle Studien zu den EKG-LVH-Kriterien

### 1.7.1 Prävalenz der EKG-LVH im Vergleich zur Echo-LVH

Die Prävalenz der Echo-LVH liegt je nach Studie in der Normalbevölkerung bei 9–21%, wobei sich eine Altersabhängigkeit zeigt (Campese, 2014; Levy, 1988; Levy, Garrison, Savage, Kannel, & Castelli, 1990; Schirmer, Lunde, & Rasmussen, 1999; Weber, 1991). Ein Drittel bis die Hälfte der Bluthochdruckpatienten haben eine LVH, wobei diese Angaben je nach Definition der LVH und Untersuchungsmethode schwanken (Cuspidi, Sala, et al., 2012; Kahan & Bergfeldt, 2005). Bei Patienten mit mittelgradiger chronischer Niereninsuffizienz liegt der Anteil bei 50–70% und bei terminaler Niereninsuffizienz haben ca. 60–90% der Patienten eine Echo-LVH (Campese, 2014; Covic et al., 2013; Di Lullo et al., 2015; Foley et al., 1995; Glassock et al., 2009; Park et al., 2012). Die Prävalenz der LVH nimmt hierbei mit abnehmender Nierenfunktion zu und steigt mit der Dialysedauer (Campese, 2014; Di Lullo et al., 2015; Glassock et al., 2009). Mit den aktuellen Therapieschemata hat dementsprechend die große Mehrheit der Patienten mit einer dialysepflichtigen chronischen Nierenerkrankung bereits eine LVH entwickelt (Glassock et al., 2009).

Die EKG-LVH Prävalenz schwankt je nach verwendetem EKG-LVH-Kriterium und Patientenkollektiv. In den in Tabelle 8 aufgeführten Studien bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung zeigte sich eine Prävalenz von 4–22% (Covic et al., 2013; Tanaka et al., 2020). In Studien in der Allgemeinbevölkerung wird die Prävalenz von Sokolow-Lyon und Cornell-Index mit ca. 1–5% angegeben (Desai, Ning, & Lloyd-Jones, 2012; Mosterd et al., 1999; Muiesan et al., 2017). Bei älteren Patienten und Patienten mit arterieller Hypertonie zeigt sich eine höhere Prävalenz. In Patientenkollektiven mit arterieller Hypertonie lag die Prävalenz von Cornell- und Sokolow-Index bei ca. 7–22%, wobei teilweise je nach Patientenkollektiv und verwendeten EKG-LVH-Kriterien noch höhere Prävalenzen beschrieben werden (Cuspidi, Rescaldani, et al., 2012; Soliman et al., 2017; Verdecchia et al., 2019).

Bisher gibt es nur eine begrenzte Anzahl an Studien zur Prävalenz des Peguero-Lo Presti Kriteriums. Der Peguero-Lo Presti Index scheint jedoch eine höhere Prävalenz als Cornell- und Sokolow-Index aufzuweisen, mit in der Allgemeinbevölkerung ca. 12–25% (Afify et al., 2018; Ha et al., 2018; K. Porthan et al., 2019).

Insgesamt zeigt sich eine geringere Prävalenz der EKG-LVH-Kriterien Cornell- und Sokolow-Lyon-Index im Vergleich zur Echo-LVH sowohl bei Dialysepatienten als auch in der Allgemeinbevölkerung (Agarwal & Light, 2011; Covic et al., 2013; Levy et al., 1988).

## 1.7.2 Aktuelle Studien zu Sensitivität und Spezifität der EKG-LVH-Kriterien in der Bestimmung der LVH

Tabelle 5 stellt eine Übersicht aktueller Studien zu den EKG-LVH-Kriterien Peguero-Lo Presti Index, Cornell- und Sokolow-Lyon-Index und deren Assoziation mit der echokardiografisch oder mittels MRT bestimmten LVH dar. Insgesamt zeigt sich eine geringe Sensitivität (6–65%) der EKG-LVH-Kriterien bei höherer Spezifität (von je nach Studie ca. 57–100%). Auffällig ist die im Vergleich zum Cornell-Index meist höhere Sensitivität des Peguero-Lo Presti Index bei meist jedoch geringerer Spezifität. Auch in einem Review verschiedener EKG-LVH-Parameter von Pewsner et al. (2007) zeigte sich eine große Spannweite der Sensitivität (0–68%) und Spezifität (53–100%) (Ljuba Bacharova et al., 2014; Pewsner et al., 2007).

Tabelle 5: Aktuelle Studien zu Sensitivität und Spezifität der EKG-LVH-Kriterien in der Bestimmung der LVH.

Studie	Patientenkollektiv	Sensitivität und Spezifität
Rodrigues et al. (2019)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alter: 49 ± 14 Jahre</li> <li>Patientenzahl: 33</li> <li>Patienteneigenschaften: Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz; 33% hatten cMRI-LVH</li> </ul>	<p><b>Echo-LVH:</b>  <b>Peguero:</b> Sensitivität 50% [22–78%], Spezifität: &gt;90%  <b>Cornell:</b> Sensitivität 42% [16–71%], Spezifität: &gt;90%  <b>Sokolow:</b> Sensitivität 8% [4–40%], Spezifität: &gt;90%</p> <p><b>cMRI-LVH:</b>  <b>Peguero:</b> Sensitivität 55% (24–82%), Spezifität: &gt;90%  <b>Cornell:</b> Sensitivität 46% [18–75%], Spezifität: &gt;90%  <b>Sokolow:</b> Sensitivität 18% [3–52%], Spezifität: &gt;90%</p>
Porwal (2018)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alter: 63,8 ± 10,4 Jahre</li> <li>Patientenzahl: 400 Patienten</li> <li>Patienteneigenschaften: indische Patienten mit arterieller Hypertonie (73% männlich)</li> </ul>	<p><b>Echo-LVH:</b>  <b>Peguero:</b> Sensitivität: 54%, Spezifität: 91%  <b>Cornell:</b> Sensitivität: 39,58%, Spezifität: 89,42%  <b>Sokolow:</b> Sensitivität: 29,2%, Spezifität: 86,54%</p>
Sun, Wang, Ye, and Sun (2018)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alter: ≥35 Jahre</li> <li>Patientenzahl: 10614 Patienten</li> <li>Patienteneigenschaften: repräsentative Stichprobe (China), 45% Männer, 50% art. Hypertension</li> </ul>	<p><b>Echo-LVH:</b>  <b>Peguero:</b> Sensitivität: 57,0%, Spezifität: 66,6%, AUC: 0,665(0,635–0,695)  <b>Cornell:</b> Sensitivität: 21,4%, Spezifität: 96,1%, AUC: 0,699 (0,67–0,73)  <b>Sokolow:</b> Sensitivität: 45,3%, Spezifität: 79,7%, AUC: 0,665 (0,634–0,695)</p>
Shao et al. (2019)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alter: mittleres Alter 65 Jahre</li> <li>Patientenzahl: 235</li> <li>Patienteneigenschaften: hypertensive Patienten (China), 119 Patienten ohne und 116 Patienten mit Echo-LVH</li> </ul>	<p><b>Echo-LVH:</b>  <b>Peguero:</b> Sensitivität: Mann: 65%, Frau: 81%, Spezifität: Mann: 74%, Frau: 77%  <b>Cornell:</b> Sensitivität: Mann: 55%, Frau: 57%, Spezifität: Mann: 76%, Frau: 94%  <b>Sokolow:</b> Sensitivität: Mann: 64%, Frau: 52%, Spezifität: Mann: 57%, Frau: 59%</p>
Sparapani et al. (2019)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alter: 45 bis 84 Jahre</li> <li>Patientenzahl: 4714</li> <li>Patienteneigenschaften: keine kardiovaskulären Erkrankungen bei Studienbeginn (MESA-Studie)</li> </ul>	<p><b>cMRI-LVH:</b>  <b>Peguero:</b> Sensitivität: 14,5% (6,2–22,8), Spezifität: 93,8% (92,2–95,4)  <b>Cornell:</b> Sensitivität: 5,8% (0,3–11,3), Spezifität: 97,2% (96,2–98,3)  <b>Sokolow:</b> Sensitivität: 21,7% (12,0–31,5), Spezifität: 94,1% (92,6–95,7)</p>
Ricciardi et al. (2020)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alter: 69 ± 13 Jahre</li> <li>Patientenzahl: 2134</li> <li>Patienteneigenschaften: 48% Männer, 48% arterielle Hypertonie, 58% mit Echo-LVH (Italien)</li> </ul>	<p><b>Echo-LVH:</b>  <b>Peguero:</b> Sensitivität: 42,34%, Spezifität: 75,8%, AUC 0,641  <b>Cornell:</b> Sensitivität: 31,10% Spezifität: 88,8%, AUC 0,678  <b>Sokolow:</b> Sensitivität: 24,80%, Spezifität: 91,64, AUC 0,614</p>
Snelder et al. (2020)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alter: 61 ± 13 Jahre</li> <li>Patientenzahl: 167</li> <li>Patienteneigenschaften: übergewichtige Patienten (BMI &gt; 35 kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>Besonderheit: BMI adjustierte EKG-LVH-Kriterien</li> </ul>	<p><b>Echo-LVH:</b>  <b>Peguero:</b> Sensitivität: Männer 16%, Frauen 9%, Spezifität: Männer 100%, Frauen 99%  <b>Cornell:</b> Sensitivität: Männer 16%, Frauen 3%, Spezifität: Männer 100%, Frauen 98%  <b>Cornell-BMI-adjustiert</b> Sensitivität: Männer 53%, Frauen 32%; Spezifität: Männer 72%, Frauen 85% (Test-Kohorte)  <b>Sokolow:</b> Sensitivität: Männer 0%, Frauen 3%, Spezifität: Männer 96%, Frauen 100%</p>

### 1.7.3 Studien zu EKG-LVH und kardiovaskulären Ereignissen in unterschiedlichen Patientenkollektiven

Es gibt mehrere Studien zur Assoziation von EKG-LVH-Kriterien mit der kardiovaskulären Mortalität (siehe Tabelle 6). In einer retrospektiven Analyse von 16250 Veteranen im Alter von höchstens 56 Jahren, mit einem medianen Follow-up von 17,8 Jahren erfolgte der Vergleich mehrerer verschiedener EKG-LVH-Kriterien (Ha et al., 2018). Von den zahlreichen in dieser Studie verglichenen EKG-LVH-Kriterien hatten Cornell-Index, Peguero-Lo Presti Index und Romhilt Estes Score die höchste Assoziation mit der kardiovaskulären Mortalität (Ha et al., 2018). In einer weiteren Studie mit 552 Patienten mit (therapie-)resistenter Hypertonie zeigten sich Cornell-Index und Sokolow-Lyon-Index ebenso prädiktiv bezüglich der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität, wobei sich auch in dieser Studie ein besseres Abscheiden des Cornell-Index zeigte (Salles et al., 2010). Weitere Studien zu EKG-LVH-Kriterien und kardiovaskulären Ereignissen in der Allgemeinbevölkerung sowie bei Patienten mit arterieller Hypertonie können Tabelle 6 entnommen werden.

Tabelle 6: Studien zu EKG-LVH-Kriterien und kardiovaskulären Ereignissen

Studie	Patientenkollektiv	Endpunkt	Hazard Ratio (95%-KI)
Levy, Salomon, D'Agostino, Belanger, and Kannel (1994)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alter: 28–62 Jahre</li> <li>Patientenzahl: 524 Patienten</li> <li>Patienteneigenschaften: Patienten mit EKG-LVH jedoch ohne kardiovaskuläre Erkrankung bei Studieneinschluss; (Framingham Studie)</li> </ul>	Kardiovaskuläres Ereignis	<b>Cornell-Index als kontinuierliche Variable (4. Quartil vs 1. Quartil):</b> Männer: 3,08 (1,87–5,07) Frauen: 3,29 (1,78–6,09)
Verdecchia et al. (1998)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alter: Mittleres Alter 52 Jahre</li> <li>Patientenzahl: 1717 Patienten</li> <li>Patienteneigenschaften: Patienten mit Hypertonie (PIUMA Studie)</li> </ul>	Kardiovaskuläres Ereignis	<b>Cornell:</b> 2,02 (0,87–4,69) <b>Sokolow:</b> 1,81 (0,71–4,58)
Prineas, Rautaharju, Grandits, and Crow (2001)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alter: 35–57 Jahre</li> <li>Patientenzahl: 12866</li> <li>Patienteneigenschaften: Männer ohne kardiovaskuläre Erkrankungen bei Studieneinschluss jedoch mit hohem kardiovaskulärem Risiko (MRFIT-Studie)</li> </ul>	Kardiovaskuläre Mortalität	<b>Veränderung des Sokolow-Lyon-Index:</b> >900 µV Zunahme des Sokolow-Lyon-Index: 1,2 (0,5–2,9) >900 µV Abnahme des Sokolow-Lyon-Index: 1,9 (1,5–2,4) <b>Veränderung des Cornell-Index:</b> >400 µV Zunahme des Cornell-Index: 2,3 (1,8–3,1) >400 µV Abnahme des Cornell-Index: 1,3 (1,0–1,6)
P. M. Okin et al. (2004)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alter: 55–80 Jahre (mittleres Alter 67 Jahre)</li> <li>Patientenzahl: 9193</li> <li>Patienteneigenschaften: hypertensive Patienten mit EKG-LVH bei Studieneinschluss (LIFE Studie 2004)</li> </ul>	Kardiovaskuläre Mortalität (und Myokardinfarkt oder Apoplex)	<b>Sokolow:</b> >1050 µV Abnahme des Sokolow-Lyon Index: 0,80 (0,73–0,87) <b>Cornell-Produkt:</b> >105 µVs Abnahme des Cornell-Produkts: 0,78 (0,73–0,83)
Hsieh et al. (2005)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alter: 54 ± 14 Jahre</li> <li>Patientenzahl: 19434 Patienten</li> <li>Patienteneigenschaften: Veteranen, nur Männer</li> </ul>	Kardiovaskuläre Mortalität	<b>Cornell:</b> 3,1 (2,5–3,8) <b>Sokolow:</b> 1,9 (1,6–2,2)
Jain et al. (2010)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alter: mittleres Alter 62 ± 10 Jahre</li> <li>Patientenzahl: 4938</li> <li>Patienteneigenschaften: Multiethnische Kohorte ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankung bei Studieneinschluss (MESA-Studie)</li> </ul>	Kardiovaskuläre Ereignis	<b>Sokolow:</b> 1,26 (0,90–1,76) <b>Cornell:</b> 1,65 (1,03–2,63)
Salles et al. (2010)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alter: mittleres Alter 66 Jahre</li> <li>Patientenzahl: 550 Patienten</li> <li>Patienteneigenschaften: Patienten mit Hypertonie</li> </ul>	Kardiovaskuläre Mortalität	<b>Sokolow:</b> 1,21 (0,61–2,38) <b>Cornell:</b> 2,30 (1,26–4,22)
Ha et al. (2018)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alter: jünger als 56 Jahre (mittleres Alter 43 Jahre)</li> <li>Patientenzahl: 16253 Patienten</li> <li>Patienteneigenschaften: Veteranen, 91% Männer</li> </ul>	Kardiovaskuläre Mortalität	<b>Peguero:</b> 2,1 (1,7–2,5) <b>Peguero &gt;40 mV:</b> 4,1 (3,1–5,4) <b>Cornell:</b> 4,1 (3,2–5,3) <b>Sokolow:</b> 1,9 (1,5–2,3)

## 1.7.4 Studien zu Peguero-Lo Presti Index und kardiovaskulärer sowie Gesamtmortalität

Bisher gibt es nur wenige Studien zur Assoziation des Peguero-Lo Presti Index mit der kardiovaskulären Mortalität bzw. mit der Gesamtmortalität. Aktuelle Studien hierzu können Tabelle 7 entnommen werden. Es zeigt sich in allen dort aufgeführten Studien eine Assoziation des Peguero-Lo Presti Index sowie teilweise auch weiterer EKG-LVH-Kriterien mit der kardiovaskulären Mortalität. Wie bereits weiter oben beschrieben, wird von manchen Autoren ein höherer Cut-off-Wert des Peguero-Lo Presti Index zur kardiovaskulären Risikoprädiktion vorgeschlagen (Ha et al., 2018).

Tabelle 7: Studien zu Peguero-Lo Presti Index und kardiovaskulärer sowie Gesamtmortalität

Studie	Patientenkollektiv	Endpunkte, Follow-up, Prävalenz und Adjustierung	Hazard Ratio HR (95%-KI), P-Wert
Ramchand et al., 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alter: Mittleres Alter 74 ± 11 Jahre</li> <li>Patientenzahl: 138 Personen</li> <li>Patienteneigenschaften: Patienten mit Aortenstenose, 61% Männer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Endpunkt: Gesamtmortalität</li> <li>Anzahl Ereignisse: nicht angegeben</li> <li>Follow-up-Zeit: nicht angegeben</li> <li>Adjustierung: Alter, KHK, Herzinsuffizienz</li> <li>Prävalenz: nicht angegeben</li> </ul>	Peguero: 4,2 (1,1–16,4) p = 0,036
Ha, Elbadawi, & Froelicher, 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alter: Jünger als 56 Jahre (mittleres Alter 43 Jahre)</li> <li>Patientenzahl: 16253 Personen</li> <li>Patienteneigenschaften: Veteranen, 91% Männer</li> <li>Besonderheit: Peguero mit &gt;4,0 mV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Endpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität</li> <li>Anzahl Ereignisse: 744</li> <li>Follow-up-Zeit: median 17,8 Jahre</li> <li>Adjustierung: Alter, Ethnie, Geschlecht, Körpergröße, Herzfrequenz</li> <li>Prävalenz: Cornell: 2,1%; Sokolow: 12,3 %; Peguero: 14,9%; Peguero &gt;40 mV: 2,0%</li> </ul>	Peguero: 2,1 (1,7–2,5) Peguero >4,0 mV: 4,1 (3,1–5,4) Cornell: 4,1 (3,2–5,3) Sokolow: 1,9 (1,5–2,3)
Afify et al. (2018)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alter: 59,8 ± 13,4 Jahre</li> <li>Patientenzahl: 7825 Personen</li> <li>Patienteneigenschaften: National repräsentative Bevölkerungsgruppe (NHANES-III Studie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Endpunkt: Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität</li> <li>Anzahl Ereignisse: 2792 Todesfälle davon 1204 kardiovaskulär</li> <li>Follow-up-Zeit: Median 13,8 Jahre</li> <li>Adjustierung: Alter, Geschlecht, Ethnische Zugehörigkeit, Arterielle Hypertonie, Diabetes, Dyslipidämie, Übergewicht, Raucherstatus, KHK, Serum-Kreatinin, große EKG-Abnormalitäten</li> <li>Prävalenz: Peguero: 11,8%; Cornell: 4,3%; Sokolow: 6,4%</li> </ul>	<b>Gesamtmortalität:</b> Peguero: 1,29 (1,16–1,44) p < 0,001 Cornell: 1,32 (1,12–1,55) p < 0,001 Sokolow: 1,24 (1,07–1,43) p = 0,003 <b>Kardiovaskuläre Mortalität:</b> Peguero: 1,53 (1,31–1,80) Cornell 1,39 (1,11–1,75) Sokolow: 1,24 (1,10–1,66)
K. Porthan et al. (2019)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alter: mittleres Alter 51 Jahre</li> <li>Patientenzahl: 5730 Personen</li> <li>Patienteneigenschaften: Allgemeinbevölkerung Finnlands ≥30 Jahre &lt;80 Jahre (Health 2000 Survey)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Endpunkt: Plötzlicher Herztod</li> <li>Anzahl Ereignisse: 134</li> <li>Follow-up-Zeit: mittlere Follow-up-Zeit 12,5 ± 2,2Jahre</li> <li>Adjustierung: Geschlecht, Alter, BMI, Herzfrequenz, Raucherstatus, arterielle Hypertonie, Diabetes, Z.n. Myokardinfarkt</li> <li>Prävalenz: Peguero: 25%</li> </ul>	<b>Dichotome EKG-LVH-Kriterien:</b> Peguero: 1,40 (0,97–2,00) p = 0,072 Cornell: 1,97 (1,12–3,29) p = 0,021 Sokolow: 1,55 (0,92–2,48) p = 0,096 <b>Kontinuierliche EKG-LVH-Kriterien:</b> Peguero: 1,03 (1,01–1,05) p = 0,002 Cornell: 1,04 (1,01–1,07) p = 0,008 Sokolow: 1,02 (1,00–1,05) p = 0,03

## 1.7.5 Studien zu EKG-LVH und Mortalität bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung

Tabelle 8 zeigt Studien zu EKG-LVH und Mortalität bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung. In den meisten Studien zeigt sich auch hier eine Assoziation der EKG-LVH-Kriterien mit der kardiovaskulären Mortalität. Insgesamt ist die Anzahl an Studien zu kardiovaskulärer Mortalität und EKG-LVH bei Dialysepatienten jedoch begrenzt, da die meisten Studien zu EKG-LVH bei Dialysepatienten eher die Assoziation mit LVH in der Echokardiographie untersuchen. Insbesondere gibt es bisher keine Studie zur Assoziation des

Peguero-Lo Presti Index mit der kardiovaskulären Mortalität bei Dialysepatienten. Einige Studien zeigen eine Assoziation von Cornell-Index und Sokolow-Lyon-Index mit der kardiovaskulären Mortalität bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (Agarwal & Light, 2011; Krane et al., 2009; Rigatto et al., 2003; Tanaka et al., 2020).

Tabelle 8: Studien zu EKG-LVH und Mortalität bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung

Studie	Patientenkollektiv	Endpunkte, Follow-up, Prävalenz und Adjustierung	Hazard Ratio HR (95%-KI), P-Wert
Rigatto et al. (2003)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alter: mittleres Alter 38 Jahre</li> <li>Patientenzahl: 416</li> <li>Patienteneigenschaften: Nierentransplantierte Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung bei Studieneinschluss (Kanada)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Endpunkt: Gesamtmortalität, Herzinsuffizienz</li> <li>Anzahl Ereignisse: 104 Todesfälle (50% kardiovaskulär), 46 de novo Herzinsuffizienz</li> <li>Follow-up-Zeit: median 7 Jahre (1–29 Jahre)</li> <li>Adjustierung: Alter, Diabetes, Hämoglobin, Blutdruck</li> <li>Prävalenz: Cornell 14%</li> </ul>	<p><b>Adjustiert</b>  <b>Relatives Risiko (Gesamtmortalität):</b>            Cornell: 1,90 (1,12–3,22) p = 0,02  <b>Relatives Risiko (Herzinsuffizienz):</b>            Cornell 2,27 (1,08–4,81) p = 0,03</p>
Krane et al. (2009)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alter: 65,7 ± 8,3 Jahre</li> <li>Patientenzahl: 1239</li> <li>Patienteneigenschaften: Hämodialysepatienten mit Diabetes, 4D-Studie (Deutschland)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Endpunkt: Kardiovaskuläres Ereignis</li> <li>Anzahl Ereignisse: kardiovaskuläre Ereignisse: 469 beinhaltet: Plötzlicher Tod: 160, Apoplex: 103 Myokardinfarkt: 200</li> <li>Follow-up-Zeit: mittlere Follow-up-Zeit 3,9 Jahre</li> <li>Adjustierung: Atorvastatin, Geschlecht, Alter, Raucherstatus, Blutdruck, BMI, LHL, Hb, HbA1c, Albumin, KHK, Herzinsuffizienz, Vitien, pAVK, Apoplex, Herzrhythmus, Herzfrequenz, AV-Leitungsverzögerung, RSB/LSB, QTc, Infarktzeichen im EKG</li> <li>Prävalenz: Sokolow: 12%; RSB: 6,6%; LSB: 2,3%</li> </ul>	<p><b>Adjustiert:</b>            Sokolow-Lyon-Index:            Plötzlicher Tod: 1,60 (1,05–2,44); P = 0,027            Apoplex: 2,45(1,49–4,05) P = 0,001            Kardiovaskuläres Ereignis: 1,27(0,97–1,65) p = 0,081            Myokardinfarkt: 1,44(0,98–2,14) p = 0,066</p>
Agarwal and Light (2011)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alter: 63,9 ± 12,8 Jahre</li> <li>Patientenzahl: 387</li> <li>Patienteneigenschaften: 144 Patienten ohne CNE und 243 Patienten mit CNE G3a-G4, Dialysepatienten ausgeschlossen, (USA)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Endpunkt: Gesamtmortalität</li> <li>Anzahl Ereignisse: 161</li> <li>Follow-up-Zeit: median 7,5 Jahre</li> <li>Adjustierung: Alter, Geschlecht, Ethnische Zugehörigkeit, Z.n. Myokardinfarkt, Diabetes, Blutdruck</li> <li>Prävalenz: Sokolow 8%; Cornell-Produkt: 11%</li> </ul>	<p><b>Unadjustiert:</b>            Cornell-Produkt: 1,66 (1,09–2,55), P = 0,02            Sokolow: nicht signifikant  <b>Adjustiert:</b>            Cornell-Produkt: nicht signifikant            Sokolow: 2,84 (1,50–5,37), P &lt; 0,001</p>
Kim et al. (2012)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alter: 18–75 Jahre (mittleres Alter 57Jahre)</li> <li>Patientenzahl: 317</li> <li>Patienteneigenschaften: Hämodialysepatienten (Südkorea)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Endpunkt: (5–Jahres-) kardiovaskuläre Mortalität</li> <li>Anzahl Ereignisse: 25</li> <li>Follow-up-Zeit: 2,3 ± 1,4 Jahre</li> <li>Adjustierung: Alter, Diabetes, KHK</li> <li>Prävalenz: Sokolow: 18,9%; Sokolow-Produkt: 13,6%; Cornell: 12,0%; Cornell-Produkt: 13,6%</li> </ul>	<p><b>Unadjustiert:</b>            Cornell: 2,70 (1,16–6,31) p = 0,022            Sokolow: 2,42 (1,08–5,42) p = 0,031            Cornell-Produkt: 3,69 (1,65–8,25) p = 0,001            Sokolow-Produkt: 3,75 (1,64–8,53) p = 0,002            Echo-LVH: 10,88 (1,47–80,43) p = 0,019  <b>Adjustiert:</b>            Cornell: 2,25 (0,95–5,30) p = 0,06            Sokolow: 1,68 (0,71–3,97) p = 0,24            Cornell-Produkt: 2,64 (1,14–6,13) p = 0,024            Sokolow-Produkt: 2,80 (1,19–6,54) p = 0,018            Echo-LVH: 9,11 (1,22–67,82) p = 0,031</p>
Covic et al. (2013)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alter: Mittleres Alter 51 Jahre</li> <li>Patientenzahl: 418</li> <li>Patienteneigenschaften: nur Dialysepatienten (HD oder PD), 53% Männer (Rumänien)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Endpunkt: Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität</li> <li>Anzahl Ereignisse: 76 Todesfälle, 37 kardiovaskuläre Todesfälle</li> <li>Follow-up-Zeit: 5,6 (± 4,4) Jahre</li> <li>Adjustierung: Alter, Geschlecht, Dialysemodalität, renale Grunderkrankung, kardiovaskuläre Komorbiditäten und Diabetes</li> <li>Prävalenz Baseline EKG-LVH: Sokolow: 17,7%; Cornell: 4,1%</li> </ul>	<p><b>Adjustiert:</b>  <b>Gesamtmortalität:</b>            LBBB: HR = 4,4, P = 0,024            Sokolow: nicht signifikant            Cornell: nicht signifikant  <b>Kardiovaskuläre Mortalität:</b>            Novacode-LVH 3,04 (1,11–8,28) P = 0,03            Sokolow: nicht signifikant            Cornell: nicht signifikant</p>
Tanaka et al. (2020)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alter: Mittleres Alter 62,5 Jahre</li> <li>Patientenzahl: 1886 mit CNE, 5320 ohne CNE</li> <li>Patienteneigenschaften: Mindesten 40 Jahre alt, keine kardiovaskuläre Vorerkrankung (Japan), CNE definiert als GFR &lt;60 ml/min oder Mikroalbuminurie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Endpunkt: kardiovaskuläres Ereignis oder plötzlicher Herztod</li> <li>Anzahl Ereignisse: <b>Patienten mit CNE:</b> 283 (15%) kardiovaskuläre Ereignisse <b>Patienten ohne CNE:</b> 396 (7,4%) kardiovaskuläre Ereignisse</li> <li>Follow-up-Zeit: 11,3 (± 2,8) Jahre</li> <li>Adjustierung: Alter, Geschlecht, Dialysemodalität, renale Grunderkrankung, kardiovaskuläre Komorbiditäten und Diabetes</li> <li>Prävalenz Baseline EKG bei Patienten mit CNE: Sokolow: 22%; Cornell: 22%, Cornell-Produkt 15%</li> </ul>	<p><b>Patienten mit CNE:</b>            Sokolow 1,53 (1,18–1,97) p = 0,001            Cornell 1,68 (1,28–2,21) p &lt; 0,001            Cornell-Produkt: 1,88 (1,41–2,51) p &lt; 0,001  <b>Patienten ohne CNE:</b>            Sokolow 1,32 (1,03–1,70) p = 0,026            Cornell 1,26 (0,94–1,69) p = 0,118            Cornell-Produkt 1,52 (1,12–2,08) p &lt; 0,001</p>

## 2. Zielsetzung

Bei Dialysepatienten handelt es sich um ein Patientenkollektiv mit hohem kardiovaskulärem Risiko, weshalb weitere Anstrengungen zur Verbesserung der kardiovaskulären Risikostratifizierung notwendig sind. EKG-LVH-Kriterien zeigen in mehreren Studien insbesondere bei nierengesunden Patienten eine Assoziation mit der kardiovaskulären Mortalität (siehe Kapitel 1.7.3 und 1.7.4). Gerade bei Dialysepatienten gibt es bisher jedoch nur wenige Studien zu EKG-LVH und kardiovaskulärer Mortalität (siehe Kapitel 1.7.5) insbesondere unter Verwendung des Peguero-Lo Presti Index.

Ziel dieser Arbeit ist die Betrachtung der Assoziation der etablierten EKG-LVH-Kriterien Sokolow-Lyon-Index und Cornell-Index sowie des neueren Peguero-Lo Presti Index mit der kardiovaskulären Mortalität sowie mit der Gesamtmortalität bei Dialysepatienten. Hierbei sollen Erkenntnisse dazu gewonnen werden welche der drei EKG-LVH-Kriterien bei Dialysepatienten zur kardiovaskulären Risikoprädiktion geeigneten sind und ob sich auch in diesem Patientenkollektiv beim Peguero-Lo Presti Index der von Ha et al. (2018) zur kardiovaskuläre Risikoprädiktion vorgeschlagene Cut-off-Wert von 4,0 mV besser eignet als die normalen Cut-off-Werte. Als primärer Endpunkt wurde für diese Arbeit die kardiovaskuläre Mortalität festgelegt, als sekundärer Endpunkt die Gesamtmortalität.

Des Weiteren sollen Determinanten der EKG-LVH-Kriterien identifiziert werden und durch prä- und postdialytische Messungen die Auswirkung der Dialyse auf die EKG-LVH-Kriterien genauer untersucht werden. Insgesamt soll eine Verbesserung der kardiovaskulären Risikoprädiktion bei Dialysepatienten durch einen einfach, ggf. auch automatisiert ermittelbaren, gut in den klinischen Alltag und ggf. auch in weitere Risikomodelle integrierbaren EKG-Parameter ermöglicht werden.

## **3. Material und Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

Die ISAR (“rISk strATification in end stage Renal disease”) Studie ist eine prospektive, longitudinale, nicht interventionelle Kohortenstudie mit dem Ziel, die kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Risikostratifizierung bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zu verbessern. Das Studienprotokoll wurde 2016 veröffentlicht (Schmaderer et al., 2016). Zwischen April 2010 und Januar 2014 wurden 519 Patienten aus 17 Dialysezentren aus München und Umgebung eingeschlossen. Ziel war es eine Studienkohorte zu untersuchen, die die aktuelle Situation und Struktur von Dialysepatienten in westlichen Ländern widerspiegelt und insbesondere die kardiovaskuläre Risikoprädiktion zu verbessern (Schmaderer et al., 2016).

Die Studie wurde durch die Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München und die Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer zugelassen (Schmaderer et al., 2016).

Nach Aufklärung und Einholung einer unterschriebenen Einwilligungserklärung wurden die Patienten in die Studie eingeschlossen. Im Anschluss erfolgte die Erhebung von klinischen Basisdaten. Komorbiditäten wurden den medizinischen Aufzeichnungen und Arztbriefen der Patienten entnommen. Die renale Grunderkrankung wurde anhand von Arztbriefen, histologischen Nierenbiopsiebefunden oder in Rücksprache mit den betreuenden Ärzten erhoben.

Die Blutentnahme zur Gewinnung von Blutproben erfolgte jeweils vor einer Dialysesitzung in der Mitte der Woche. Bestimmt wurden unter anderem hsCRP, Albumin, Calcium-Phosphat-Produkt, Interleukin 6, Cholesterin und Kreatinin. Außerdem erfolgte bei Studieneinschluss die Dokumentation der Blutwerte aus den Quartalsblutentnahmen und die Erhebung der Dialyседaten wie Trockengewicht, Dialyseart und -dauer, Ultrafiltrationsrate, Volumenentzug, Kt/V, Flussraten sowie intravenöse Medikation während der Dialyse.

Im Rahmen der ISAR-Studie wurden bei den teilnehmenden Patienten 24-Stunden-EKG Messungen sowie weitere Untersuchungen, wie z.B. 24-Stunden-Blutdruckmessungen, 24 Stunden Pulswellenanalysen und retinale Gefäßanalysen durchgeführt. Dabei konnten die Patienten entscheiden, ob sie nur an einer, mehreren oder an allen Untersuchungen teilnehmen (Schmaderer et al., 2016). In dieser Arbeit liegt der Fokus auf den EKG-LVH-Kriterien, welche anhand der 24-Stunden-EKG-Daten ermittelt wurden.



## **3.2 Follow-up, Endpunkte und Zensierung**

Im Rahmen der ISAR-Studie ist ein Follow-Up von 6 Jahren vorgesehen. Für die Auswertung standen zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Arbeit Endpunktdaten über einen Zeitraum von 3 Jahren zur Verfügung. Erhobene Ereignisse waren insbesondere die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtmortalität.

Bei Benachrichtigung über den Tod eines Patienten wurden alle verfügbaren klinischen Daten und medizinischen Aufzeichnungen zur Todesursache gesammelt und gegebenenfalls bei Unklarheiten die behandelnden Ärzte oder Angehörigen kontaktiert. Ein Ausschuss aus drei Ärzten (das ISAR Endpoint Committee), einschließlich eines Nephrologen und eines Kardiologen, war daraufhin unabhängig voneinander für die korrekte Zuordnung der Todesursache zuständig (Schmaderer et al., 2016).

Als primärer Endpunkt wurde für diese Arbeit die kardiovaskuläre Mortalität festgelegt, als sekundärer Endpunkt die Gesamtmortalität. Die kardiovaskuläre Mortalität wurde definiert als plötzlicher Herztod oder Tod in Folge von Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Apoplex, kardialer Intervention/OP, Aortendissektion, rupturiertem Aortenaneurysma, Lungenembolie, Mesenterialischämie oder anderer kardiovaskulärer Ursache. Plötzlicher Herztod wiederum wurde definiert als plötzlicher, höchstwahrscheinlich aufgrund einer Arrhythmie aufgetretener, pulsloser Zustand. Wenn das Ereignis unbeobachtet geschah, wurde von einem plötzlichen Herztod ausgegangen, wenn der Patient innerhalb der letzten 24 Stunden vor dem Ereignis stabil war (Braunisch et al., 2020; Schmaderer et al., 2016). Im Falle einer Nierentransplantation wurden die Patienten am letzten Dialysetag zensiert.

## **3.3 Einschluss- und Ausschlusskriterien**

### **3.3.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien der ISAR-Studie**

Zum Einschluss in die ISAR-Studie mussten die Patienten mindestens 18 Jahre alt sein und eine terminale Niereninsuffizienz mit einer Hämodialysebehandlung seit mindestens 90 Tagen aufweisen. Des Weiteren mussten die Patienten der Durchführung mindestens einer apparativen Untersuchung zustimmen und es musste eine schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme des Patienten vorliegen (Schmaderer et al., 2016). Ausschlusskriterien waren eine zu Studienbeginn bestehende Infektion, Schwangerschaft, maligne Vorerkrankungen mit einer Lebenserwartung kleiner 24 Monaten oder das Fehlen einer schriftlichen Einverständniserklärung (Schmaderer et al., 2016).

### **3.3.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien dieser Arbeit**

Für diese Arbeit wurden außerdem Patienten mit fehlenden EKG-Daten oder mit für die Berechnung der EKG-LVH-Kriterien unzureichender EKG-Qualität ausgeschlossen. Des Weiteren wurden alle Patienten mit Herzschrittmacher und alle Patienten mit Rechtsschenkelblock oder Linksschenkelblock ausgeschlossen.

Bei vielen Patienten mit Linksschenkelblock besteht häufig auch eine LVH (Hancock et al., 2009). Sowohl LVH als auch Links- und Rechtsschenkelblock verändern die Form des QRS Komplexes was wiederum die Genauigkeit der EKG-LVH-Kriterien beeinträchtigt (Covic et al., 2013; Hancock et al., 2009). Laut „AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram“ sollten die EKG-LVH-Parameter daher bei Vorhandensein eines Linksschenkelblocks nur in Ausnahmefällen zur Diagnose der LVH verwendet werden (Hancock et al., 2009). Es wurde außerdem in verschiedenen Studien gezeigt, dass das Vorhandensein eines Linksschenkelblocks an sich bereits mit erhöhter Gesamtmortalität sowie kardiovaskulären Erkrankungen und Herzinsuffizienz assoziiert ist. (Covic et al., 2013).

Die Definition von Links- und Rechtschenkelblock erfolgte nach „AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram Part III: Intraventricular Conduction Disturbances“ (B. Surawicz et al., 2009). Bei einer QRS-Dauer von größer 120ms sowie gekerbter oder plumper verbreiteter R-Welle in I, aVL, V<sub>5</sub> und V<sub>6</sub> sowie oberem Umschlagspunkt nach mehr als 60 ms in Ableitung V<sub>5</sub> und V<sub>6</sub> wurde von einem Linksschenkelblock ausgegangen.

Ein Rechtsschenkelblock wurde angenommen bei einer QRS-Dauer größer 120ms sowie  $rsr'$ ,  $rsR'$ , oder  $rSR'$  in den Ableitungen V<sub>1</sub> oder V<sub>2</sub> und oberem Umschlagspunktes nach mehr als 50ms in Ableitung V<sub>1</sub>.

Aufgrund der oben beschriebenen Überlappungen von Schenkelblockbildern und LVH sowie deren Beeinflussung der Genauigkeit der EKG-LVH-Kriterien wurden Patienten mit komplettem Links- oder Rechtsschenkelblock, wie auch in anderen EKG-LVH Studien, ausgeschlossen (Peguero et al., 2017; Kimmo Porthan et al., 2019).

### **3.4 Durchführung der Langzeitelektrokardiographie und Berechnung der EKG-LVH-Parameter**

Das 12 Kanal Langzeit-EKG wurde mit einem Lifecard CF Langzeit-EKG-Digitalrekorder durchgeführt (Delmar Reynolds/Spacelabs Healthcare, Nürnberg, Deutschland) (Schmaderer et al., 2016). Die EKG-Aufzeichnung erfolgte stets nach einem kurzen Dialyseintervall und wurden vor Dialysebeginn gestartet. Die Abschaltung der Aufzeichnung nach 24 Stunden erfolgte durch den Patienten selbst.

Zur Messung der EKG-LVH-Kriterien wurden drei verschiedene Messzeitpunkte gewählt. Messung 1 erfolgte zu individuell verschiedenen Zeitpunkten, an welchen die meisten auswertbaren EKG Aufzeichnungen verfügbar waren. Messzeitpunkt 2 wurde 5 ( $\pm$  5) Minuten nach Aufzeichnungsbeginn und damit vor Dialysebeginn gewählt. Messung 3 erfolgte 1h ( $\pm$  10 min) nach Dialyseende. Außer zum Vergleich der Messwerte vor und nach der Dialyse sowie zur Betrachtung der Determinanten der Veränderungen im Rahmen der Dialyse wurden die Messwerte zum Messzeitpunkt 1 zur weiteren statistischen Analyse verwendet. Zur manuellen Auswertung erfolgte der Export eines Ausschnitts des 24-Stunden-EKGs in das PDF-Format. Der Export wurde entweder mit der Pathfinder-Software (Delmar Reynolds/Spacelabs Healthcare, Nürnberg, Deutschland) oder durch das Austrian Institute Of Technology (AIT) mit Matlab R2014a (The MathWorks, Inc, Natick, Massachusetts) erstellt. Anschließend erfolgte die Messung der EKG-Amplituden sowie der QRS-Dauer mit Hilfe des PDF X-Change Viewers Version 2.5.322 (Tracker Software Products Ltd, Chemainus BC, Canada). Hierzu war zunächst eine Kalibrierung nötig. Zu Beginn wurde die bekannte Länge eines Eichsignals oder eines bekannten Abstandes in Pixeln gemessen. Anschließend wurde dieser Pixelzahl die entsprechende Länge des Eichsignals bzw. des bekannten Abstands in Milivolt (mV) zugeordnet. Nach dieser Kalibrierung konnte mit der manuellen Messung begonnen werden. Die Messung und Berechnung der einzelnen EKG-LVH-Kriterien erfolgte nach dem in Tabelle 9 sowie Abbildung 5 und Abbildung 6 dargestellten Vorgehen. Bei den Messungen wurde die PR- bzw. PQ- Linie als isoelektrische Linie gewählt.

Zur Berechnung des Cornell-Index erfolgte die Addition der Amplituden von S in  $V_3$  und R in aVL. EKG-LVH nach diesem Kriterium wurde bei einer Überschreitung von 2,0 mV bei Frauen und 2,8 mV bei Männern angenommen. Die Kriterien des Sokolow-Lyon Index wurden als erfüllt angesehen, wenn die Summe von S in  $V_1$  und R in  $V_5$  oder  $V_6$  3,5 mV überschritt. Zur Berechnung des Peguero-Lo Presti Index wiederum wurden die Amplituden von S in  $V_4$  sowie  $S_D$  addiert, wobei  $S_D$  der tiefsten S-Zacke in einer der Einzelableitungen entspricht (Peguero et al., 2017). Wenn die tiefste S-Zacke in  $V_4$  vorgefunden wurde, wurde S in  $V_4$  dementsprechend zweimalig addiert. Die verwendeten Cut-off-Werte des Peguero-Lo Presti Index waren 2,3 mV für Frauen und 2,8 mV für Männer, wobei außerdem Betrachtungen zu einem Cut-off-Wert von 4,0 mV erfolgten.

Tabelle 9: Berechnungsformeln der EKG-LVH-Kriterien

<b>Cornell-Index</b>	Frauen: $[S \text{ in } V_3] + [R \text{ in } aVL] > 2,0 \text{ mV}$ Männer: $[S \text{ in } V_3] + [R \text{ in } aVL] > 2,8 \text{ mV}$
<b>Sokolow-Lyon-Index</b>	$[S \text{ in } V_1] + [R \text{ in } V_5 \text{ oder } V_6] > 3,5 \text{ mV}$
<b>Peguro-Lo Presti Index</b>	Frauen: $[S_{D^*}] + [S \text{ in } V_4] \geq 2,3 \text{ mV}$ Männer: $[S_{D^*}] + [S \text{ in } V_4] \geq 2,8 \text{ mV}$ <small>*S<sub>D</sub> = tiefste S-Zacke in einer der Einzelableitungen</small>
<b>Alternativer Cut-Off-Wert Peguro-Lo Presti Index</b>	$[S_{D^*}] + [S \text{ in } V_4] \geq 4,0 \text{ mV}$

Abbildung 5 und Abbildung 6 zeigen Beispielmessungen der EKG-LVH-Kriterien bei einem Patienten, welcher die Kriterien des Peguro-Lo Presti-Index erfüllt (Abbildung 5), sowie bei einem Patienten, welcher keine der drei EKG-LVH-Kriterien erfüllt (Abbildung 6).

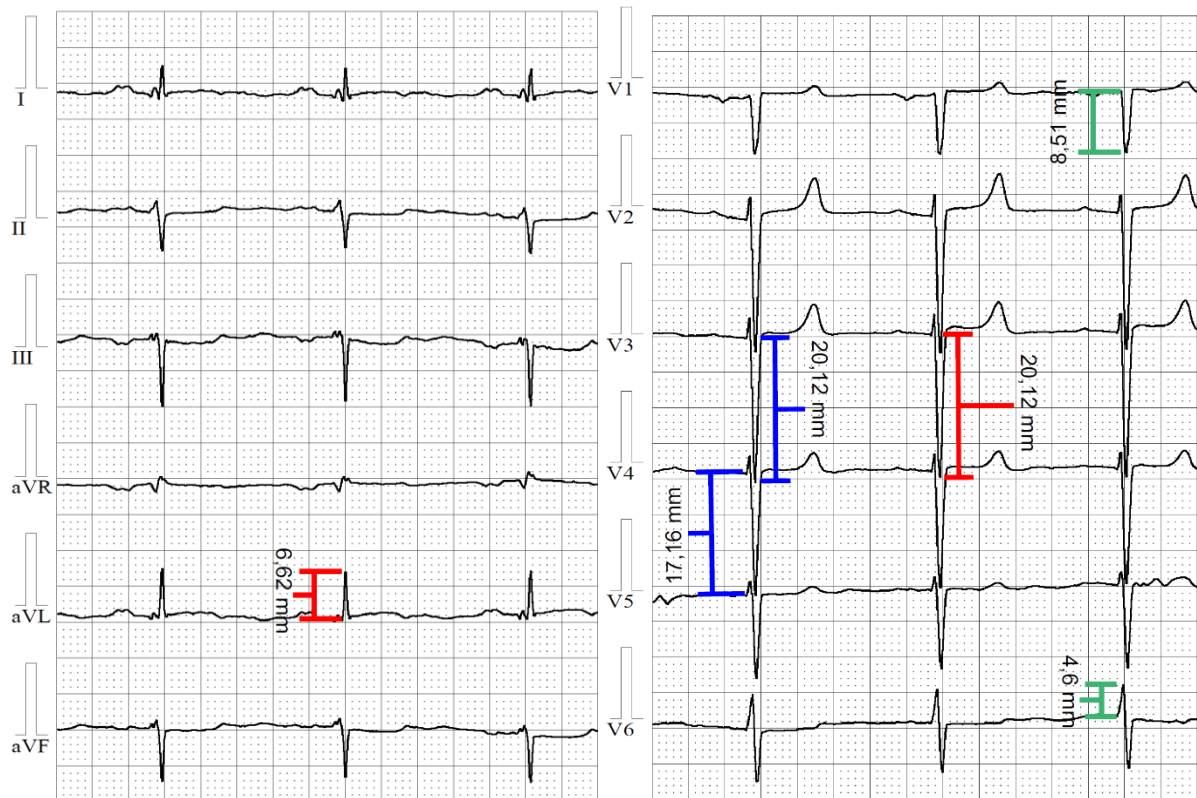


Abbildung 5: EKG eines 60-jährigen männlichen Patienten (ID 196), dass die EKG-LVH-Kriterien nach Peguro-Lo-Presti (blau markiert) ( $S_D + S_{V_4} = 3,7 \text{ mV}$  [männliche Patienten  $\geq 2,8 \text{ mV}$ ]) erfüllt. Die Cornell-Kriterien (rot markiert) werden knapp nicht erfüllt ( $S_{V_3} + R_{aVL} = 2,7 \text{ mV}$  [männliche Patienten  $> 2,8 \text{ mV}$ ]). Die Sokolow-Lyon-Kriterien (grün markiert) ( $S_{V_1} + R_{V_5 \text{ oder } V_6} = 1,3 \text{ mV}$  [männliche oder weibliche Patienten  $> 3,5 \text{ mV}$ ]) hingegen sind deutlich nicht erfüllt.

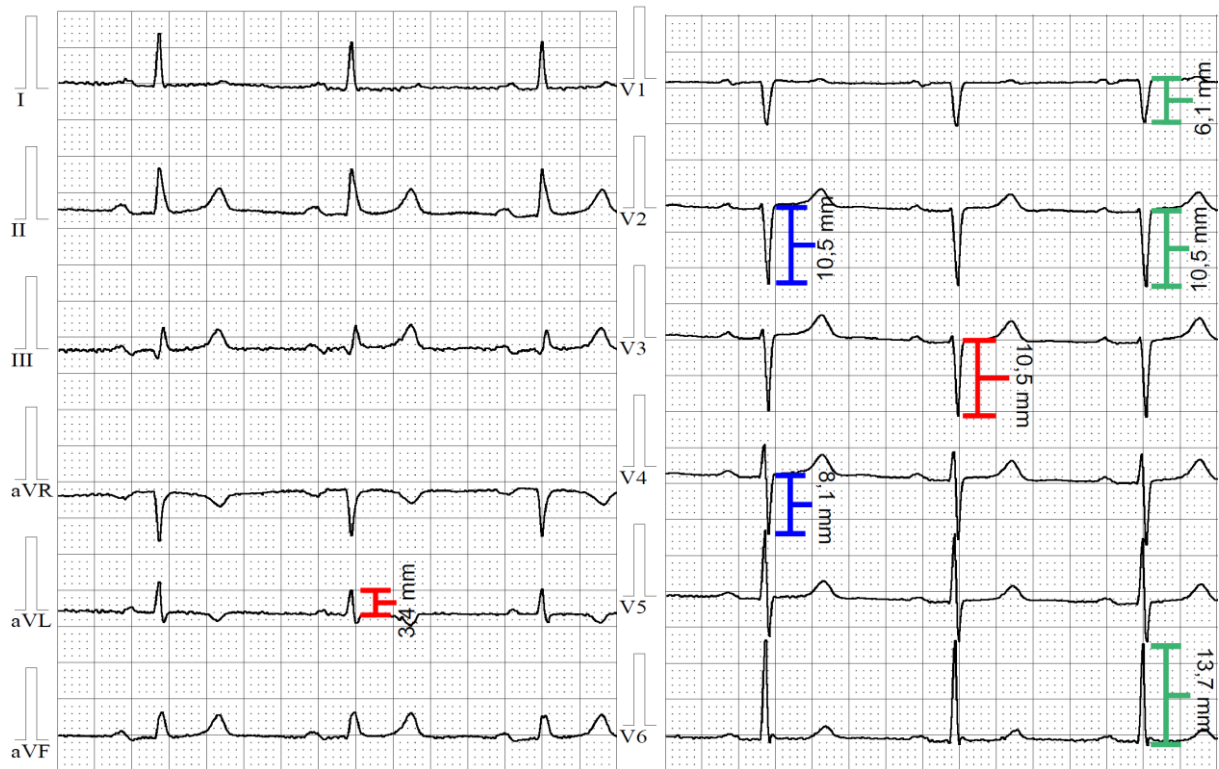


Abbildung 6: EKG ohne EKG-LVH-Zeichen nach den Kriterien für Peguero-Lo Presti (blau markiert), Cornell- (rot markiert) oder Sokolow-Lyon-Index (grün markiert): EKG eines 74-jährigen männlichen Patienten (ID 403), dass keines der EKG-LVH-Kriterien nach Peguero-Lo Presti ( $S_D + SV_4 = 1,9 \text{ mV}$  [männliche Patienten  $\geq 2,8 \text{ mV}$ ]), Cornell ( $SV_3 + RaVL = 1,4 \text{ mV}$  [männliche Patienten  $> 2,8 \text{ mV}$ ]) oder Sokolow-Lyon ( $SV_1 + RV_5$  oder  $RV_6 = 2,0 \text{ mV}$  [männliche oder weibliche Patienten  $> 3,5 \text{ mV}$ ]) erfüllt.

### 3.5 Statistische Methoden

Zur statistischen Analyse wurde SPSS Version 23.0 (IBM, Armonk, New York) und R Version 3.5.1 "Feather Spray" (Copyright (C) 2018 The R Foundation for Statistical Computing) verwendet.

Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt und es wurde ein Signifikanzniveau von 5% gewählt. Zur Testung auf Normalverteilung erfolgte ein Shapiro-Wilk-Test sowie eine visuelle Beurteilung der Histogramme sowie der Q-Q-Plots. Bei der Beschreibung der Patientencharakteristika wurde bei normalverteilten Daten der Mittelwert sowie die Standardabweichung angegeben, bei nicht normalverteilten Größen, wurde der Median sowie das erste und dritte Quartil angegeben, kategorialen Variablen wiederum wurden als absolute Anzahl und als Prozentanteil der Gesamtgruppe dargestellt. Zur statistischen Testung auf Gruppenunterschiede wurde, bei nicht normalverteilten, kontinuierlichen oder ordinalskalierten Variablen, der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Der Chi-Quadrat-Test wurde für kategoriale Merkmale verwendet. Bei normalverteilten kontinuierlichen Variablen wurde der T-Test für unabhängige Stichproben eingesetzt.

Die multivariable Cox-Regression wurde mit SPSS erstellt und es erfolgte eine Adjustierung auf ca. eine Variable pro 10 Ereignisse nach Vorbild einer häufig verwendeten Faustregel zur minimalen Anzahl an Ereignissen pro Prädiktorvariable (Peduzzi, Concato, Feinstein, & Holford, 1995; Vittinghoff & McCulloch, 2007). Die Darstellung der Ergebnisse der Cox-Regression erfolgt in Form eines Forest-Plots mit Angabe von Hazard Ratio, 95% Konfidenzintervall und p-Wert. Die Forest-Plots wurden mit dem R Paket „forestplot“ erstellt. Bei der multivariablen Cox-Regression mit Betrachtung der Gesamtmortalität erfolgte eine Adjustierung auf Alter, kardiovaskulären Mortalitätsrisiko-Score, modifizierten Charlson-Komorbidityindex (CCI), und Calcium-Phosphat-Produkt (Modell 1). In Modell 2 wiederum erfolgte eine Adjustierung auf Alter, BMI, Vorhandensein einer kardiovaskulären Erkrankung, systolischen Blutdruck, Volumenentzug, hsCRP, Albumin im Serum und CCI und dementsprechend auf die meisten im kardiovaskulären Mortalitätsrisiko-Score enthaltenen Einzelfaktoren sowie auf den CCI.

Bei der multivariablen Cox-Regression mit Betrachtung der kardiovaskulären Mortalität erfolgte bei einer geringeren Ereigniszahl eine Adjustierung auf vier verschiedene Modelle, um das Risiko einer Überanpassung zu reduzieren. Bei Modell 1 erfolgte eine Adjustierung auf den kardiovaskulären Mortalitätsrisiko-Score, bei Modell 2 zusätzlich auf den CCI, bei den anderen beiden Modellen wurde jeweils auf das Alter sowie auf das Vorhandensein einer koronaren Herzerkrankung (Modell 3) oder auf das hsCRP (Modell 4) adjustiert.

Diese Adjustierungsfaktoren wurden gewählt, da es sich hierbei um bekannte Risikofaktoren bei Dialysepatienten handelt. Bekanntermaßen stellt die koronare Herzerkrankung einen wichtigen Risikofaktor für die kardiovaskuläre Mortalität dar und Dialysepatienten haben außerdem ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer KHK (Collins, Foley, Gilbertson, & Chen, 2015; Inaguma et al., 2017). Hypoalbuminämie sowie erhöhte CRP-Spiegel stellen ebenso bekannte Risikofaktoren für die Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität bei Dialysepatienten dar (Foley et al., 1996; Menon et al., 2005; Yeun, Levine, Mantadilok, & Kaysen, 2000).

Klassische kardiovaskuläre Risikoscores wie der Framingham Heart Study score zeigen bei Hämodialysepatienten schlechtere Ergebnisse zur kardiovaskulären Risikoprädiktion als in anderen Bevölkerungsgruppen (Anker et al., 2016). Deshalb wurde zur Adjustierung stattdessen der kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko-Score für Hämodialysepatienten verwendet, welcher 2016 von Anker et al. veröffentlicht und an europäischen Hämodialysepatienten validiert wurde. Dieser beinhaltet Alter, BMI, kardiovaskuläre Vorerkrankung, Ätiologie der chronischen Nierenerkrankung, prädialytischer systolischer Blutdruck, Ultrafiltration, Hämoglobin sowie CRP, Albumin und Kreatinin im Serum. Die Gewichtung der einzelnen Risikofaktoren kann Tabelle 10 entnommen werden.

Ein weiterer zur Adjustierung verwendeter Risikoscore ist der modifizierte Charlson-

Komorbiditätsindex (CCI). Der CCI ist einer der am häufigsten verwendeten Komorbiditätsindices welcher sich in verschiedenen Studien als Mortalitätsprädiktor zeigte (Bannay et al., 2016; Charlson, Pompei, Ales, & MacKenzie, 1987; D'Hoore, Sicotte, & Tilquin, 1993). Der modifizierte CCI wurde für Dialysepatienten angepasst und evaluiert und beinhaltet KHK, Diabetes, Apoplex, pAVK, COPD, gastrointestinale Blutungen, Arrhythmien, andere kardiale Erkrankungen, Tumorerkrankungen und Herzinsuffizienz (Liu et al., 2010). Alle im modifizierten CCI enthaltenen Komorbiditäten sowie die Gewichtung dieser können der Tabelle 11 entnommen werden. Wie bereits im Kapitel 1.2 aufgezeigt, haben Dialysepatienten häufig zahlreiche Komorbiditäten, welche einen großen Einfluss auf die kardiovaskuläre und Gesamtmortalität haben. Der modifizierte CCI, welcher mehrere wichtige Komorbiditäten kombiniert, zeigte sich dementsprechend in mehreren Studien als Mortalitätsprädiktor bei Dialysepatienten (Floege et al., 2015; Kan et al., 2013; Liu et al., 2010).

Zur Darstellung der Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse wurden außerdem Kaplan-Meier-Kurven und kumulative Inzidenzfunktionen mit den R Paketen „survminer“ und „survival“ erstellt. Zusätzlich zu den Kaplan-Meier-Kurven und kumulativen Inzidenzfunktionen erfolgte die Durchführung eines Logrank-Tests zum Gruppenvergleich.

Streudiagramme, Histogramme, Violin Plots sowie Boxplots wurden mit dem R Paket „ggplot2“, Euler-Diagramme mit dem R Paket „eulerr“ und die penalisierten Spline-Kurven mit Hilfe des R Pakets „pspline“ erstellt. Weitere verwendete R Pakete waren „dplyr“ zur Datenaufbereitung und „export“ zum Export der Grafiken in ein (Microsoft Word) kompatibles Dateiformat.

Es wurde eine multivariable lineare Regression mit Rückwärtsselektion mit SPSS durchgeführt, um zu untersuchen, welche Faktoren bei Studienbeginn mit erhöhten EKG-LVH-Parametern assoziiert waren.

Die Darstellung der Unterschiede der prä- und postdialytischen Messwerte erfolgte mittels Bland-Altman-Plots und zur Testung auf signifikante Unterschiede wurde außerdem ein McNemar-Test bzw. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zum Vergleich der dichotomen bzw. kontinuierlichen Werte der EKG-LVH-Parameter durchgeführt. Die Erstellung der Bland-Altman-Plots erfolgte mit R. Zusätzlich erfolgte außerdem die Berechnung der Effektstärke nach Cohen zur Einordnung der Größe des statistischen Effekts (Cohen, 1988).

Zur Identifikation von Faktoren, welche den Unterschied der prä- und postdialytischen EKG-LVH Messwerte erklären können, erfolgte zunächst die Berechnung der Differenz der prä- und postdialytischen Messwerte, des sogenannten Delta und anschließend wurde ebenfalls eine multivariable lineare Regression mit Rückwärtsselektion durchgeführt. Die für die multivariable lineare Regression mit Rückwärtsselektion ausgewählten möglichen Prädiktoren können Tabelle 14 bzw. Tabelle 15 entnommen werden. Um konstante Patientenzahlen zu erreichen wurden 15 fehlende hsCRP-Werte durch CRP-Werte ersetzt.

Tabelle 10: kardiovaskulärer Mortalitätsrisiko-Score (Anker et al., 2016)

<b>kardiovaskulärer Mortalitätsrisiko-Score (Anker et al., 2016)</b>			
<b>Alter (Jahre)</b>		<b>Ultrafiltration(kg) (netto)</b>	
≤ 39	-5	< -2,2	3
40 bis 49	-2	-2,2 bis < -1,7	2
50 bis 59	0	-1,7 bis < -1,2	2
60 bis 69	2	> -1,2	0
70–79	4		
> 80	6		
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>		<b>Hämoglobin (g/dl)</b>	
< 18,5	2	< 10	2
18,5 bis < 25	0	10 bis < 12	0
25 bis < 30	-2	≥ 12	-2
≥ 30	-4		
<b>Kardiovaskuläre Erkrankung in der Vorgeschichte</b>		<b>CRP (mg/L)</b>	
Ja	2	< 2,4	0
Nein	0	2,4 bis < 6,8	3
		6,8 bis < 18,0	4
		≥ 18,0	5
<b>Ätiologie der chronischen Nierenerkrankung</b>		<b>Albumin im Serum (g/dl)</b>	
Hypertonie/Vaskulär	2	< 3,5	3
Glomerulonephritis	0	≥ 3,5	0
Diabetes	6		
Tubulointerstitielle Nephritis	0		
Polyzystische Nierenerkrankung	0		
Andere/Unbekannte renale Erkrankung	3		
<b>Prädialytischer systolischer Blutdruck (mmHg)</b>		<b>Kreatinin im Serum (mg/dl)</b>	
< 120	4	< 5,72	5
≥ 120	0	5,72 bis < 7,11	1
		7,11 bis < 8,89	1
		> 8,89	0

Tabelle 11: Berechnung des modifizierten Charlson-Komorbiditätsindex (Liu et al., 2010)

<b>Score / Gewichtung</b>	<b>Komorbidität</b>		
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>•KHK</li> <li>•Diabetes</li> </ul>		
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Apoplex und TIA</li> <li>•pAVK</li> <li>•COPD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Gastrointestinale Blutung</li> <li>•Arrhythmien</li> <li>•Andere kardiale Erkrankungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Lebererkrankung</li> <li>•Tumorerkrankung</li> </ul>
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Herzinsuffizienz</li> </ul>		



## 4. Ergebnisse

### 4.1 Ein- und ausgeschlossene Patienten zur EKG Auswertung

Bei 390 der 519 Patienten wurde ein 24-Stunden-EKG durchgeführt. 32 Patienten mussten, wegen unzureichender Informationen für die Berechnung der EKG-LVH-Kriterien, ausgeschlossen werden. Des Weiteren wurden 27 Patienten mit Schrittmacher und 23 Patienten mit Rechtsschenkelblock oder Linksschenkelblock ausgeschlossen. Insgesamt verblieben 308 Patienten zur statistischen Analyse (Abbildung 7).

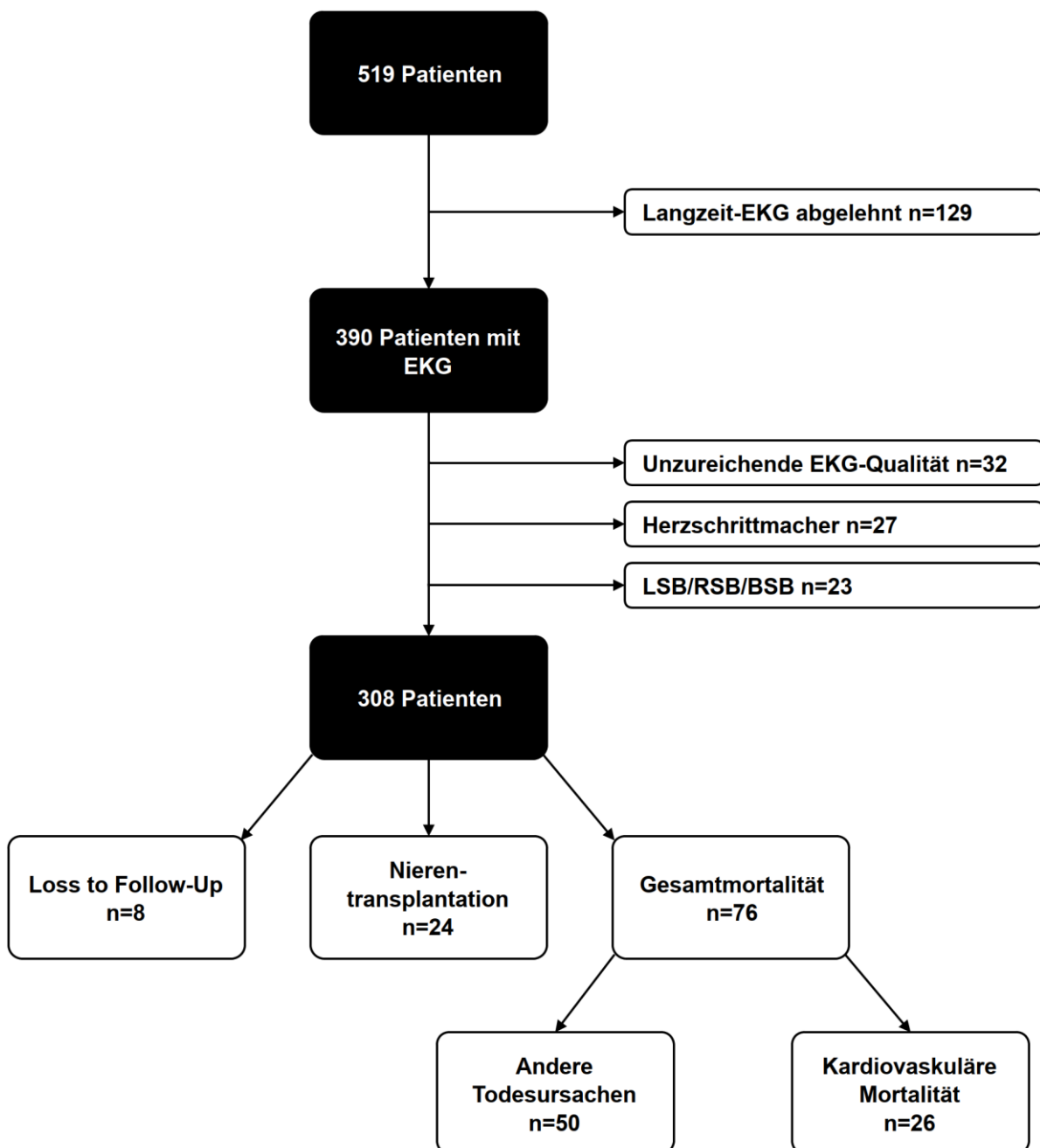


Abbildung 7: Studien-Flussdiagramm mit Übersicht über die Studienpopulation

## 4.2 Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika zu Baseline, wie Alter, Geschlecht, BMI, Laborwerte, dialysespezifische Parameter, Komorbiditäten, medikamentöse Therapie und weitere Parameter können Tabelle 12 entnommen werden. Das mediane Alter betrug 64 Jahre, 66% der Patienten waren männlich und der mediane BMI lag bei 25,1 kg/m<sup>2</sup>. Zu Studienbeginn waren die Patienten im Median bereits 44,5 Monate dialysepflichtig und die durchschnittliche Dialysedauer pro Sitzung betrug 4,4 Stunden mit einem mittleren Volumenentzug von 1,7 Litern. Bei 5% der Patienten erfolgte die Dialyse über einen Vorhofkatheter.

### 4.2.1 Renale Grunderkrankungen

Die Hauptursachen der Dialysepflichtigkeit waren Diabetes mellitus und Glomerulonephritiden mit je ca. 20%, gefolgt von arterieller Hypertonie mit 17%. Bei 10% der Patienten lag eine hereditäre Nierenerkrankung zu Grunde. Toxische Ursachen waren bei ca. 5%, systemische Erkrankungen bei 4% und Refluxnephropathien bei 4% der Patienten verantwortlich für deren Dialysepflichtigkeit. Die anderen Grunderkrankungen wie Nierenzellkarzinome, lymphoproliferative Erkrankungen, infektiöse Ursachen, kontrastmittelinduzierte Nephropathien und weitere waren seltener, wobei bei 12% der Patienten die Ätiologie der Nierengrunderkrankung unklar blieb. Weitere Details siehe Abbildung 8.

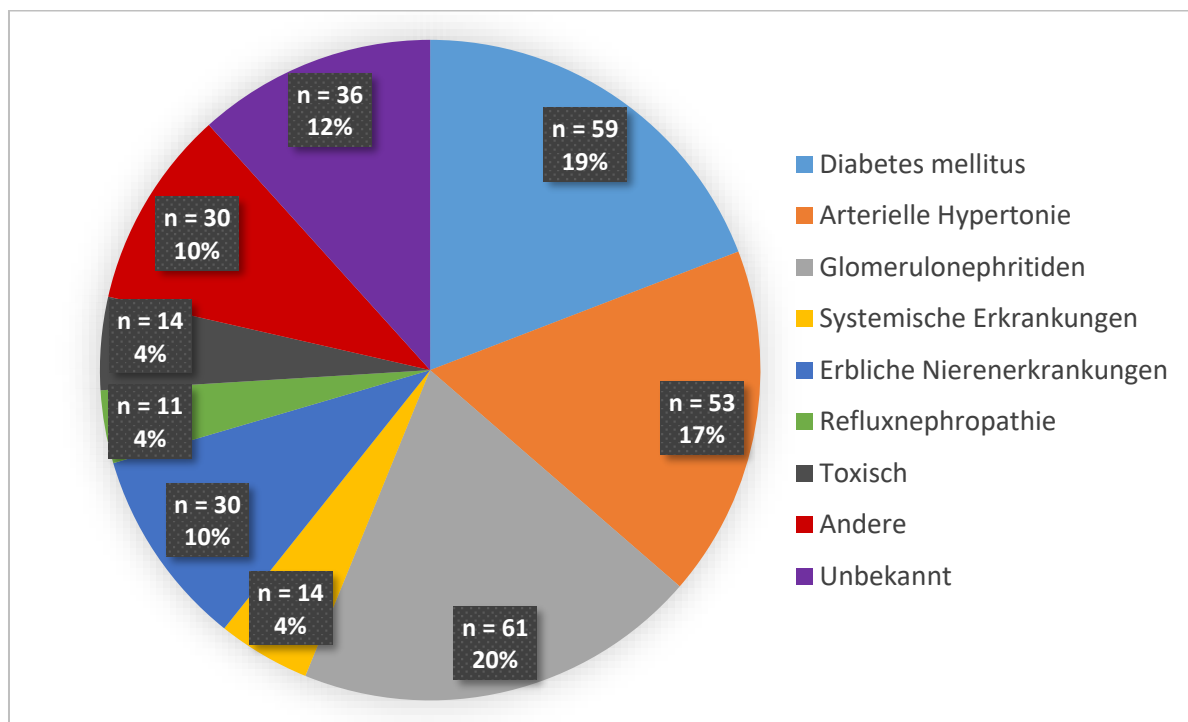


Abbildung 8: Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz

### **4.2.2 Komorbiditäten**

Die Komorbiditäten zu Studienbeginn können Tabelle 12 entnommen werden. 36% der Patienten hatten bei Studienbeginn einen Diabetes mellitus, 31% eine koronare Herzerkrankung (KHK) und 19% hatten bereits einen Myokardinfarkt erlitten. Eine Herzinsuffizienz lag bei 14% der Patienten vor, eine Gefäßerkrankung bei 52% der Patienten. 94% der Patienten hatten eine arterielle Hypertonie und eine LVH war bei 27% der Patienten dokumentiert. Der Anteil der Patienten, die jemals geraucht haben, lag bei 24%. Der Median des modifizierten Charlson Komorbiditätsindex (CCI) lag bei 3 Punkten, der Mittelwert des kardiovaskulären Mortalitätsrisiko-Scores bei 9,7.

### **4.2.3 Medikamentöse Therapie sowie Laborparameter**

90% der Patienten erhielten eine antihypertensive Therapie. Die Art der antihypertensiven Medikation sowie weitere Medikamente können Tabelle 12 entnommen werden. 14% der Patienten erhielten eine orale Antikoagulation und 36% eine Statintherapie.

Die Laborwerte im Patientenkollektiv können ebenfalls der Tabelle 12 entnommen werden.

Tabelle 12: Basisdaten der Gesamtgruppe sowie Gruppenunterschiede zwischen an kardiovaskulären Todesursachen Verstorbenen und den restlichen Patienten.

Parameter	Gesamtgruppe (n = 308)	Kardiovaskuläre Mortalität		P
		Nein (n = 282)	Ja (n = 26)	
<b>Basisdaten und dialysespezifische Parameter</b>				
Alter [Jahre]	64 ± 15	63 ± 15	75 ± 10	<0,001
Geschlecht [männlich]	202 (66%)	181 (64%)	21 (81%)	0,09
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	25,1 [23–29]	25,2 [22–29]	24,2 [23–28]	0,77
Follow-up [Tage]	1095 [769–1095]	1095 [888–1095]	611 [330–883]	<0,001
Dauer der Dialysepflichtigkeit [Monate]	44,5 [23–76]	44,5 [24–77]	44,0 [15–65]	0,34
Ultrafiltrationsrate [ml/h]	486 ± 254	494 ± 254	406 ± 250	0,09
Volumenzug pro Session [l]	1,69 ± 1,11	1,72 ± 1,11	1,35 ± 1,08	0,11
Kt/V	1,44 ± 0,38	1,45 ± 0,38	1,33 ± 0,37	0,11
Dialysedauer pro Session [h]	4,42 ± 0,67	4,43 ± 0,68	4,26 ± 0,53	0,21
Systolischer Blutdruck [mmHg]	136 ± 22	136 ± 23	133 ± 21	0,45
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	74 ± 14	74 ± 14	73 ± 14	0,68
<b>EKG-LVH-Kriterien</b>				
Peguro-Lo Presti [kategorial]	54 (18%)	44 (16%)	10 (38%)	0,003
Cornell [kategorial]	22 (7%)	17 (6%)	5 (19%)	0,012
Sokolow [kategorial]	14 (5%)	14 (5%)	0 (0%)	0,24
Peguro-Lo-Presti [mV]	1,61 [1,19–2,28]	1,57 [1,18–2,25]	2,18 [1,57–3,64]	0,002
Cornell [mV]	1,12 [0,71–1,60]	1,10 [0,71–1,56]	1,56 [0,99–2,53]	0,012
Sokolow [mV]	1,59 [1,12–2,21]	1,59 [1,11–2,20]	1,62 [1,20–2,66]	0,52
<b>Komorbiditäten</b>				
CV-Mortalitätsrisiko-Score [-11 bis 39]	9,7 ± 6,6	9,4 ± 6,6	13,6 ± 5,3	0,002
modifizierter CCI [0 bis 21]	3 [1–6]	3 [1–5]	5 [4–8]	<0,001
Diabetes mellitus	112 (36%)	98 (35%)	14 (54%)	0,05
Z.n. Myokardinfarkt	57 (19%)	42 (15%)	15 (58%)	<0,001
Gefäßerkrankungen	161 (52%)	139 (49%)	22 (85%)	<0,001
Linksventrikuläre Hypertrophie	83 (27%)	75 (27%)	8 (31%)	0,65
Herzinsuffizienz	44 (14%)	35 (12%)	9 (35%)	0,002
Herzklappenerkrankung	59 (19%)	50 (18%)	9 (35%)	0,036
pAVK	62 (20%)	54 (19%)	8 (31%)	0,16
Arterielle Hypertonie	288 (94%)	263 (93%)	25 (96%)	0,57
COPD	30 (10%)	27 (10%)	3 (12%)	0,75
Koronare Herzerkrankung	95 (31%)	77 (27%)	18 (69%)	<0,001
Krebserkrankung	73 (24%)	59 (21%)	14 (54%)	<0,001
Zerebrovaskuläre Erkrankung	42 (14%)	38 (13%)	4 (15%)	0,79
Gastrointestinale Erkrankung	107 (35%)	98 (35%)	9 (35%)	0,99
Rheumatische Erkrankung	15 (5%)	12 (4%)	3 (12%)	0,10
Demenz	7 (2%)	6 (2%)	1 (4%)	0,57
Vorhofkatheter	16 (5%)	13 (5%)	3 (12%)	0,13
Raucherstatus [jemals]	73 (24%)	68 (24%)	5 (19%)	0,56
<b>Laborparameter</b>				
Phosphate [mmol/l]	1,74 ± 0,56	1,75 ± 0,56	1,64 ± 0,54	0,35
Gesamtserumcalcium [mmol/l]	2,27 ± 0,18	2,27 ± 0,18	2,33 ± 0,18	0,07
Calcium x Phosphat [mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> ]	3,95 ± 1,29	3,96 ± 1,3	3,81 ± 1,21	0,58
Kreatinin [mg/dl]	8,51 ± 2,84	8,65 ± 2,86	7,00 ± 2,17	0,004
hsCRP [mg/l]	0,4 [0–1]	0,4 [0–1]	0,6 [0–1]	0,05
Albumin im Serum [g/dl]	3,99 ± 0,41	3,99 ± 0,42	3,95 ± 0,3	0,65
Blut-Harnstoff-Stickstoff [mg/dl]	61,2 ± 16,67	61,79 ± 16,9	54,83 ± 12,56	0,042
(intaktes) Parathormon [pg/ml]	234,6 [123–404]	237 [127–403]	201,3 [85–481]	0,79
Leukozyten [G/l]	7,05 ± 2,08	6,91 ± 1,98	8,58 ± 2,49	<0,001
Hämoglobin im Serum [g/dl]	11,8 ± 1,15	11,77 ± 1,14	12,07 ± 1,3	0,21
Gesamtcholesterin [mg/dl]	174,5 [148–205]	175 [152–205]	169 [130–218]	0,55
Interleukin 6 [pg/ml]	8,6 [5–16]	8,3 [5–14]	11,5 [7–20]	0,05

Medikation				
Antihypertensive Medikation	276 (90%)	251 (89%)	25 (96%)	0,25
ACE-Hemmer	118 (38%)	105 (37%)	13 (50%)	0,20
AT1-Rezeptorantagonisten	72 (23%)	67 (24%)	5 (19%)	0,60
Calciumkanalblocker	126 (41%)	118 (42%)	8 (31%)	0,27
Vasodilatoren	41 (13%)	35 (12%)	6 (23%)	0,13
β-Blocker	192 (62%)	174 (62%)	18 (69%)	0,45
Diuretika	185 (60%)	165 (59%)	20 (77%)	0,07
Andere	308 (15%)	41 (15%)	6 (23%)	0,25
Antikoagulation (oral)	42 (14%)	34 (12%)	8 (31%)	<b>0,009</b>
Statin	111 (36%)	101 (36%)	10 (38%)	0,82

**Abkürzungen:** hsCRP = Hochsensitives C-reaktives Protein, BMI = Body-Mass-Index, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, CCI = modifizierter Charlson-Komorbiditätsindex, AT1-Rezeptroantagonisten = Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten, ACE Hemmer = Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, COPD Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, CV-Mortalitätsrisiko-Score = kardiovaskulärer Mortalitätsrisiko-Score.

### 4.3 Todesursachen

Innerhalb der Follow-up-Zeit von 3 Jahren sind von 308 eingeschlossenen Patienten 76 Patienten verstorben, 26 Patienten (34%) davon an einer kardiovaskulären Todesursache und 26 Patienten (34%) an einer Sepsis (Abbildung 9). Damit stellen kardiovaskuläre Ursachen zusammen mit der Sepsis die Haupttodesursachen im Patientenkollektiv dieser Studie dar. Die kardiovaskulären Todesursachen waren insbesondere plötzlicher Herztod (42%, n = 11) gefolgt von Herzinsuffizienz (15%, n = 4) und Myokardinfarkt (12%, n = 3). Die anderen kardiovaskulären Todesursachen sind Abbildung 10 zu entnehmen. 24 Patienten (32%) sind an nicht kardiovaskulären, nicht infektiösen Todesursachen verstorben. Davon sind 8 Patienten (11%) an einer malignen Tumorerkrankung verstorben und je 8 (11%) an einer anderen bzw. unbekanntem Todesursache.

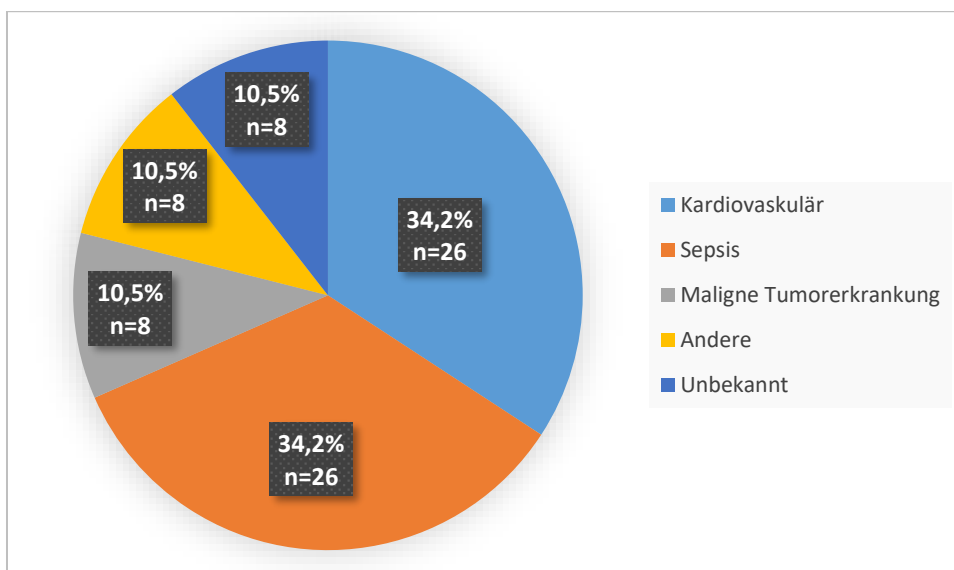


Abbildung 9: Todesursachen

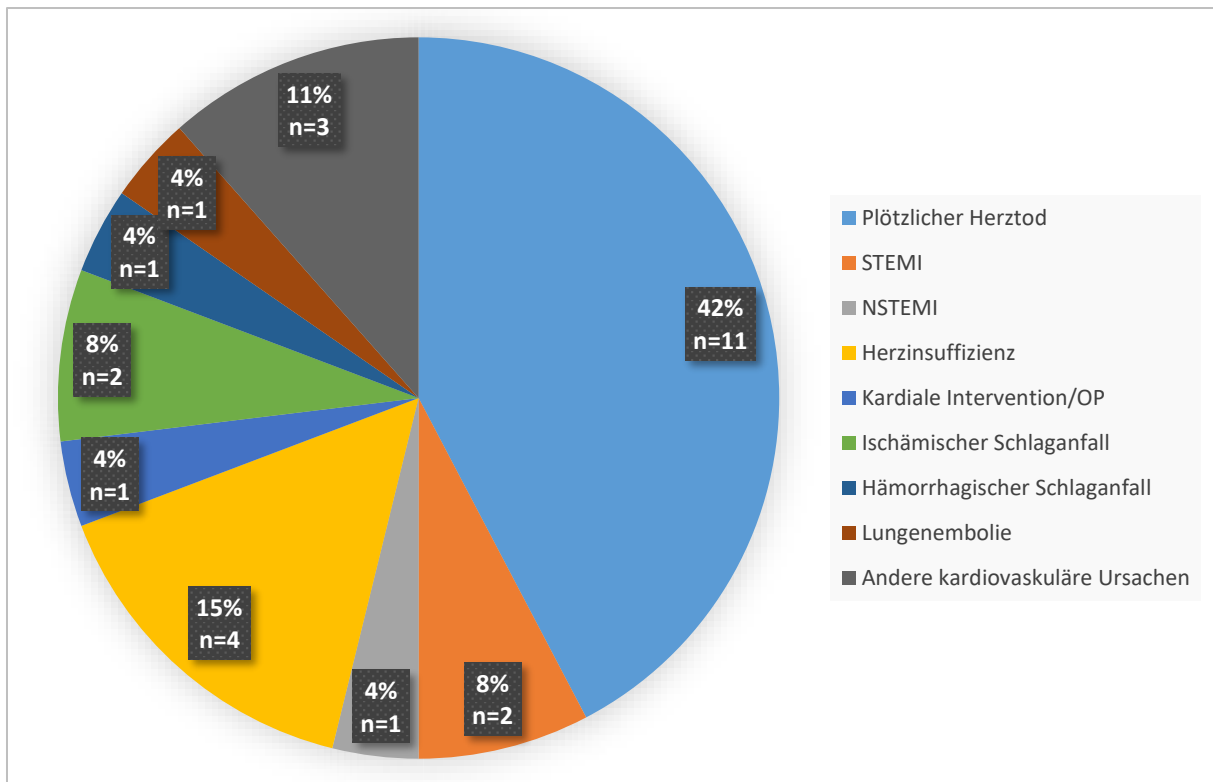


Abbildung 10: Kardiovaskuläre Todesursachen

## **4.4 Loss to Follow-up und Nierentransplantation**

Im Follow-up-Zeitraum von 3 Jahren erhielten 24 Patienten der 308 Patienten eine Nierentransplantation und 8 gingen im Follow-up-Zeitraum verloren. Zu den Patienten Loss to Follow-up zählten insbesondere Patienten, welche im Beobachtungszeitraum verzogen sind oder zu Follow-up-Untersuchungen aus anderen Gründen nicht mehr zu Verfügung standen.

## **4.5. Gruppenunterschiede**

### **4.5.1 Gruppenunterschiede verstorbener und überlebender Patienten**

Die Gruppenunterschiede der, bei Betrachtung der Gesamtmortalität, verstorbenen und überlebenden Patienten sind Tabelle 17 im Anhang zu entnehmen. Die verstorbenen Patienten waren signifikant älter (74 vs 61 Jahre;  $p < 0,001$ ), hatten eine signifikant kürzere Dialysedauer pro Session (4,2 vs 4,5 Stunden;  $p = 0,004$ ) und einen signifikant niedrigeren Kt/V Wert (1,36 vs 1,47;  $p = 0,010$ ). In der Gruppe der Verstorbenen war außerdem häufiger ein Vorhofkatheter als Dialysezugang vorhanden (14% vs 2%;  $p < 0,001$ ). Das hochsensitive CRP (0,6 vs 0,4 mg/l;  $p = 0,002$ ) sowie Interleukin 6 (13,6 vs 7,6 ng/l;  $p = 0,014$ ) war in der Gruppe der Verstorbenen signifikant höher, das Kreatinin im Serum (6,9 vs 9,0 mg/dl;  $p < 0,001$ ) sowie Albumin (3,8 vs 4,1 g/dl;  $p < 0,001$ ) und Blut-Harnstoff-Stickstoff (55,7 vs 63,0 mg/dl;  $p = 0,001$ ) signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe.

Bei den Komorbiditäten zeigten sich Gruppenunterschiede beim kardiovaskulären Mortalitätsrisiko-Score (14,4 vs 8,2;  $p < 0,001$ ), modifizierten CCI (6 vs 2;  $p < 0,001$ ), Diabetes Mellitus (50% vs 32%;  $p = 0,004$ ), Z.n. Myokardinfarkt (36% vs 13%;  $p < 0,001$ ), Gefäß-erkrankungen (80% vs 43%;  $p < 0,001$ ), Herzinsuffizienz (30% vs 21%;  $p < 0,001$ ), Herzklappenerkrankungen (29% vs 16%;  $p = 0,012$ ), KHK (49% vs 25%;  $p < 0,001$ ), pAVK (37% vs 15%;  $p < 0,001$ ), Amputation aufgrund einer pAVK (15% vs 5%;  $p = 0,005$ ), COPD (16% vs 8%;  $p = 0,040$ ), Demenz (5% vs 1%;  $p = 0,044$ ) und Krebserkrankungen (46% vs 16%;  $p < 0,001$ ). Wobei diese Komorbiditäten in der Gruppe der verstorbenen Patienten jeweils signifikant häufiger vertreten waren.

#### **4.5.2 Gruppenunterschiede zwischen an kardiovaskulären Todesursachen Verstorbenen und den restlichen Patienten**

Die Gruppenunterschiede zwischen an kardiovaskulären Ursachen verstorbenen Patienten und Überlebenden oder an anderen Todesursachen verstorbenen Patienten sind Tabelle 12 zu entnehmen. Die an kardiovaskulären Ursachen verstorbenen Patienten waren signifikant älter (75 vs 63 Jahre;  $p < 0,001$ ).

Außerdem war in dieser Gruppe die Leukozytenzahl (8,58 vs 6,91 G/l;  $p < 0,001$ ) signifikant höher und die Kreatininkonzentration (7,2 vs 8,7 mg/dl;  $p = 0,004$ ) sowie der Blut-Harnstoff-Stickstoff (54,8 vs 61,8 mg/dl;  $p = 0,042$ ) signifikant niedriger. Beim hsCRP zeigte sich ein knapp nicht mehr signifikanter Unterschied (0,6 vs 0,4 mg/l;  $p = 0,05$ ).

Bei den Komorbiditäten zeigten sich Gruppenunterschiede beim kardiovaskulärem Mortalitätsrisiko-Score (13,6 vs 9,4;  $p = 0,002$ ), CCI (5 vs 3 Punkte;  $p < 0,001$ ), Z.n. Myokardinfarkt (58% vs 15%;  $p < 0,001$ ), Gefäßerkankungen (85% vs 49%;  $p < 0,001$ ), Herzinsuffizienz (35% vs 12%;  $p = 0,002$ ), KHK (69% vs 27%;  $p < 0,001$ ), Herzklappenerkrankungen (35% vs 18%;  $p = 0,036$ ), Amputationen aufgrund von pAVK (22% vs 7%;  $p = 0,009$ ) und Krebserkankungen (54% vs 21%;  $p < 0,001$ ). Wobei diese Risikofaktoren in der Gruppe der an kardiovaskulären Ursachen verstorbenen Patienten jeweils häufiger vertreten waren und sich bei den Komorbiditätenindizes entsprechend höhere Werte zeigten. Auch Diabetes Mellitus (54% vs 35%;  $p = 0,05$ ) als Komorbidität war in der Gruppe der an kardiovaskulären Ursachen verstorbenen Patienten prozentual häufiger vorhanden, wobei der Gruppenunterschied hier knapp nicht mehr signifikant war. Bei den anderen Komorbiditäten zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Die weiteren Basisdaten, Laborwerte und Komorbiditäten und deren Verteilung in beiden Gruppen können Tabelle 12 entnommen werden.

#### **4.5.3 Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit und ohne EKG-LVH**

Die Verteilung der Basisdaten bei positiven oder negativen EKG-LVH-Kriterien können Tabelle 13 entnommen werden. In dieser Tabelle werden nicht alle Basisdaten aufgeführt, sondern nur Variablen, die einen signifikanten Gruppenunterschied zeigten, die in der multivariablen linearen Regression mit Rückwärtselektion signifikant waren sowie Variablen, auf die in der Cox-Regression adjustiert wurde.

Signifikante Gruppenunterschiede zwischen Studienteilnehmern mit positivem und negativem Peguero-Lo Presti Index haben sich vor allem bei den Komorbiditäten LVH (42% vs 24%;  $p = 0,012$ ), Z.n. Herzinfarkt (30% vs 16%;  $p = 0,021$ ), arterieller Hypertonie (100% vs 92%;  $p = 0,033$ ) sowie modifiziertem CCI (4 vs 3;  $p = 0,035$ ) gezeigt.



Bei Patienten mit positiven LVH-Kriterien nach Cornell-Index waren die Komorbiditäten KHK (55% vs 29%;  $p < 0,013$ ), Herzklappenerkrankungen (36% vs 18%;  $p = 0,033$ ) und Z.n. Myokardinfarkt (45% vs 16%;  $p < 0,001$ ) in beiden Gruppen signifikant unterschiedlich verteilt. Der Mittelwert des kardiovaskulären Mortalitätsrisiko-Scores war bei EKG-LVH nach Peguero-Lo Presti (11,1 vs 9,4;  $p = 0,090$ ) oder Cornell-Kriterien (11,9 vs 9,6;  $p = 0,104$ ) höher, ohne dass sich hier jedoch ein signifikanter Gruppenunterschied zeigte.

Beim Vergleich von Patienten mit positivem und negativem Sokolow-Lyon-Index zeigte sich ein signifikanter Unterschied beim Alter (55 vs 65 Jahre;  $p = 0,018$ ), bei den Komorbiditäten zeigte sich jedoch kein signifikanter Gruppenunterschied.

Außerdem zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied beim BMI, der sowohl bei positivem Cornell-Index (22,9 vs 25,4 kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ), bei positivem Peguero-Lo Presti Index (23,1 vs 25,5 kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ) als auch bei positivem Sokolow-Lyon-Index (22,0 vs 25,4 kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ) niedriger war als bei den restlichen Patienten. Auch das mittlere Alter der Patienten war sowohl bei positivem Cornell-Index (69 vs 64 Jahre;  $p = 0,16$ ) als auch bei positivem Peguero-Lo Presti Index (67 vs 64 Jahre;  $p = 0,12$ ) höher, wobei sich hier kein signifikanter Gruppenunterschied zeigte. Beim Sokolow-Lyon-Index hingegen war das mittlere Alter der Patienten mit positivem Sokolow-Lyon-Index niedriger als bei den restlichen Patienten (55 vs 65 Jahre;  $p = 0,018$ ).

Bei den Laborparametern zeigte sich beim Gesamtcholesterin ein signifikanter Gruppenunterschied sowohl für den Peguero-Lo Presti Index (157 vs 179 mg/dl;  $p = 0,003$ ) als auch für den Cornell-Index (156 vs 177 mg/dl;  $p = 0,020$ ) und den Sokolow-Lyon-Index (142 vs 177 mg/dl;  $p = 0,013$ ).

In der medikamentösen Therapie kamen  $\beta$ -Blocker bei Patienten mit positivem EKG-LVH nach Cornell (91% vs 60%;  $p = 0,004$ ) und Peguero-Lo Presti (80% vs 59%;  $p = 0,004$ ) signifikant häufiger zum Einsatz. Bei Patienten mit positivem Peguero-Lo Presti Index wurden außerdem insgesamt häufiger Antihypertensiva (100% vs 87%;  $p = 0,006$ ) und Antikoagulantien (24% vs 12%;  $p = 0,016$ ) verschrieben. Beim Vergleich von Patienten mit positivem Sokolow-Lyon-Index mit den restlichen Patienten zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied bei der Medikation mit AT1-Rezeptorantagonisten (57% vs 22%;  $p = 0,002$ ), Calciumkanalblockern (43% vs 12%;  $p = 0,003$ ) und Vasodilatoren (43% vs 12%;  $p < 0,001$ ).

Tabelle 13 Vergleich der Basisdaten der Patienten mit positiven und negativen EKG-LVH-Kriterien.

Parameter	Peguero negativ (n = 254)	Peguero positiv (n = 54)	P	Cornell negativ (n = 286)	Cornell positiv (n = 22)	P	Sokolow negativ (n = 294)	Sokolow positiv (n = 14)	P
Gesamtmortalität	59 (23%)	17 (31%)		68 (24%)	8 (36%)		75 (26%)	1 (7%)	
Kardiovaskuläre Mortalität	16 (6%)	10 (19%)		21 (7%)	5 (23%)		26 (9%)	0 (0%)	
Alter [Jahre]	64 ± 15	67 ± 15	0,16	64 ± 16	69 ± 12	0,12	65 ± 15	55 ± 14	<b>0,018</b>
Geschlecht [männlich]	163 (64%)	39 (72%)	0,26	186 (65%)	16 (73%)	0,46	191 (65%)	11 (79%)	0,30
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	25,5 [23–29]	23,1 [21–26]	<b>&lt;0,001</b>	25,4 [23–29]	22,9 [20–24]	<b>&lt;0,001</b>	25,4 [23–29]	22 [18–24]	<b>&lt;0,001</b>
Dauer der Dialysepflichtigkeit [Monate]	42,5 [22–75]	61 [30–78]	0,23	43 [23–75]	57,5 [24–89]	0,58	44,5 [24–75]	54,5 [20–127]	0,41
Kt/V	1,45 ± 0,38	1,4 ± 0,4	0,37	1,44 ± 0,38	1,52 ± 0,43	0,33	1,43 ± 0,39	1,62 ± 0,3	0,08
Dialysedauer pro Session [h]	4,45 ± 0,68	4,29 ± 0,61	0,12	4,42 ± 0,67	4,38 ± 0,66	0,76	4,42 ± 0,68	4,36 ± 0,37	0,73
Volumenzug pro Session [l]	1,71 ± 1,12	1,60 ± 1,07	0,51	1,69 ± 1,10	1,68 ± 1,22	0,97	1,69 ± 1,11	1,69 ± 0,98	0,99
Systolischer Blutdruck [mmHg]	135 ± 23	139 ± 21	0,36	136 ± 23	141 ± 19	0,29	135 ± 22	146 ± 19	0,07
(intaktes) Parathormon [pg/ml]	230 [110–400]	262 [184–463]	0,08	234 [121–403]	237 [176–463]	0,42	234,1 [123–406]	303,2 [84–399]	0,98
Gesamtcholesterin [mg/dl]	179 [154–207]	157 [131–183]	<b>0,003</b>	177 [154–206]	156 [131–190]	<b>0,020</b>	177 [153–206]	142 [128–173]	<b>0,013</b>
hsCRP [mg/l]	0,4 [0,16–0,94]	0,4 [0,2–0,87]	0,89	0,39 [0,16–0,92]	0,58 [0,22–0,94]	0,31	0,41 [0,16–0,93]	0,30 [0,08–0,83]	0,33
Calcium x Phosphat [mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> ]	3,91 ± 1,32	4,11 ± 1,12	0,31	3,93 ± 1,3	4,16 ± 1,1	0,43	3,95 ± 1,3	3,85 ± 1,23	0,76
Albumin im Serum [g/dl]	3,99 ± 0,39	3,99 ± 0,49	0,94	4,00 ± 0,40	3,90 ± 0,46	0,29	4,00 ± 0,40	3,83 ± 0,50	<b>0,12</b>
CV-Mortalitätsrisiko-Score [-11 bis 39]	9,43 ± 6,58	11,09 ± 6,32	0,09	9,55 ± 6,56	11,90 ± 6,20	0,10	9,82 ± 6,62	7,64 ± 4,53	0,23
modifizierter CCI [0–21]	3 [1–5]	4 [2–6]	<b>0,035</b>	3 [1–5]	4 [2–6]	0,10	3 [1–6]	1,5 [0–3]	0,10
Diabetes mellitus	91 (36%)	21 (39%)	0,67	107 (37%)	5 (23%)	0,17	109 (37%)	3 (21%)	0,23
Z.n. Myokardinfarkt	41 (16%)	16 (30%)	<b>0,021</b>	47 (16%)	10 (45%)	<b>&lt;0,001</b>	54 (18%)	3 (21%)	0,77
Linksventrikuläre Hypertrophie	61 (24%)	22 (41%)	<b>0,012</b>	76 (27%)	7 (32%)	0,59	78 (27%)	5 (36%)	0,45
Herzinsuffizienz	32 (13%)	12 (22%)	0,07	39 (14%)	5 (23%)	0,24	42 (14%)	2 (14%)	1,00
pAVK	54 (21%)	8 (15%)	0,28	57 (20%)	5 (23%)	0,75	60 (20%)	2 (14%)	0,58
Herzklappenerkrankung	44 (17%)	15 (28%)	0,08	51 (18%)	8 (36%)	<b>0,033</b>	54 (18%)	5 (36%)	0,11
Arterielle Hypertonie	234 (92%)	54 (100%)	<b>0,033</b>	266 (93%)	22 (100%)	0,20	274 (93%)	14 (100%)	0,31
COPD	28 (11%)	2 (4%)	0,10	30 (10%)	0 (0%)	0,11	29 (10%)	1 (7%)	0,74
Koronare Herzerkrankung	74 (29%)	21 (39%)	0,16	83 (29%)	12 (55%)	<b>0,013</b>	91 (31%)	4 (29%)	0,85
Krebserkrankung	55 (22%)	18 (33%)	0,07	68 (24%)	5 (23%)	0,91	71 (24%)	2 (14%)	0,40
Raucherstatus [jemals]	55 (22%)	18 (34%)	0,06	66 (23%)	7 (32%)	0,36	68 (23%)	5 (36%)	0,29
Antihypertensive Medikation	222 (87%)	54 (100%)	<b>0,006</b>	254 (89%)	22 (100%)	0,10	262 (89%)	14 (100%)	0,19
ACE-Hemmer	95 (37%)	23 (43%)	0,48	106 (37%)	12 (55%)	0,10	112 (38%)	6 (43%)	0,72
AT1-Rezeptorblocker	59 (23%)	13 (24%)	0,89	65 (23%)	7 (32%)	0,33	64 (22%)	8 (57%)	<b>0,002</b>
Calciumkanalblocker	104 (41%)	22 (41%)	0,98	118 (41%)	8 (36%)	0,65	115 (39%)	11 (79%)	<b>0,003</b>
Vasodilatoren	33 (13%)	8 (15%)	0,72	37 (13%)	4 (18%)	0,49	35 (12%)	6 (43%)	<b>&lt;0,001</b>
β-Blocker	149 (59%)	43 (80%)	<b>0,004</b>	172 (60%)	20 (91%)	<b>0,004</b>	184 (63%)	8 (57%)	0,68
Diuretika	148 (58%)	37 (69%)	0,16	170 (59%)	15 (68%)	0,42	177 (60%)	8 (57%)	0,82
Andere	35 (14%)	12 (22%)	0,12	43 (15%)	4 (18%)	0,69	43 (15%)	4 (29%)	0,16
Antikoagulation (oral)	29 (12%)	13 (24%)	<b>0,016</b>	37 (13%)	5 (23%)	0,21	39 (13%)	3 (21%)	0,40
Statin	88 (35%)	23 (43%)	0,30	100 (35%)	11 (50%)	0,17	105 (36%)	6 (43%)	0,61

In der Tabelle werden nicht alle Basisdaten aufgeführt, sondern nur Variablen, die einen signifikanten Gruppenunterschied zeigten, die in der Backward-Selection signifikant waren sowie Variablen, auf die in der Cox-Regression adjustiert wurde.

#### **4.5.4 Sensitivitätsanalyse der eingeschlossenen und ausgeschlossenen Patienten**

Von den insgesamt 519 Patienten des ISAR-Kollektivs wurden 308 Patienten zur statistischen Analyse in diese Arbeit eingeschlossen (siehe Studien-Flussdiagramm Abbildung 7).

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen eingeschlossenen und ausgeschlossenen Patienten zeigten sich bei Geschlecht (66% vs 74% männlich;  $p = 0,043$ ), Kt/V (1,44 vs 1,51;  $p = 0,025$ ), Dialysedauer pro Session (4,42 vs 4,48h;  $p = 0,025$ ), diastolischem Blutdruck (74 vs 70mmHg;  $p = 0,012$ ), modifiziertem CCI (3 vs 4;  $p < 0,001$ ), kardiovaskulärem Mortalitätsrisiko-Score (9,7 vs 11,4;  $p = 0,005$ ), Diabetes (36% vs 46%;  $p = 0,028$ ), Gefäßerkrankungen (52% vs 67%;  $p < 0,001$ ), Herzinsuffizienz (14% vs 26%;  $p < 0,001$ ), Herzklappenerkrankungen (19% vs 27%;  $p = 0,026$ ), pAVK (20% vs 29%;  $p = 0,021$ ), KHK (31% vs 44%;  $p < 0,001$ ), Krebserkrankungen (24% vs 16%;  $p = 0,036$ ), zerebrovaskuläre Erkrankungen (14% vs 20%;  $p = 0,041$ ), Vorhandensein eines Dialysekatheters (5% vs 10%;  $p = 0,025$ ), und Medikation mit  $\beta$ -Blockern (62% vs 72%;  $p = 0,024$ ). Außerdem waren die eingeschlossenen Patienten im Mittel jünger als die ausgeschlossenen Patienten (64,2 vs 66,8 Jahre;  $p = 0,06$ ) wobei sich hier ein knapp nicht mehr signifikanter Gruppenunterschied zeigte. Die restlichen Parameter zeigten keinen signifikanten Gruppenunterschied und können Tabelle 18 im Anhang entnommen werden.

#### **4.6. EKG-LVH-Kriterien**

##### **4.6.1 Verteilung der Messzeitpunkte**

Wie in Kapitel 3.4 beschrieben, erfolgte die Messung der EKG-LVH-Parameter zu drei verschiedenen Zeitpunkten. Messung 1 erfolgte zu individuell verschiedenen Zeitpunkten, an welchen die meisten auswertbaren EKG-Aufzeichnungen verfügbar waren. Die daraus resultierende Verteilung der Messzeitpunkte von Messung 1 kann Abbildung 11 entnommen werden. Die meisten Messungen erfolgten hierbei vor dem Dialysezeitraum und innerhalb der ersten Stunde nach Dialysebeginn, wobei auch Messungen während des restlichen Aufzeichnungszeitraums erfolgten. Außer zum Vergleich der Messwerte vor und nach der Dialyse sowie zur Betrachtung der Determinanten der Veränderungen im Rahmen der Dialyse wurden im Folgenden die Messwerte zum Messzeitpunkt 1 verwendet. In der Veröffentlichung von Braunisch et al. (2021) dagegen wurden insbesondere die Messwerte nach der Dialyse, bei fehlenden Werten ergänzt um Messwerte zum Messzeitpunkt 1, zur Überlebenszeitanalyse verwendet.

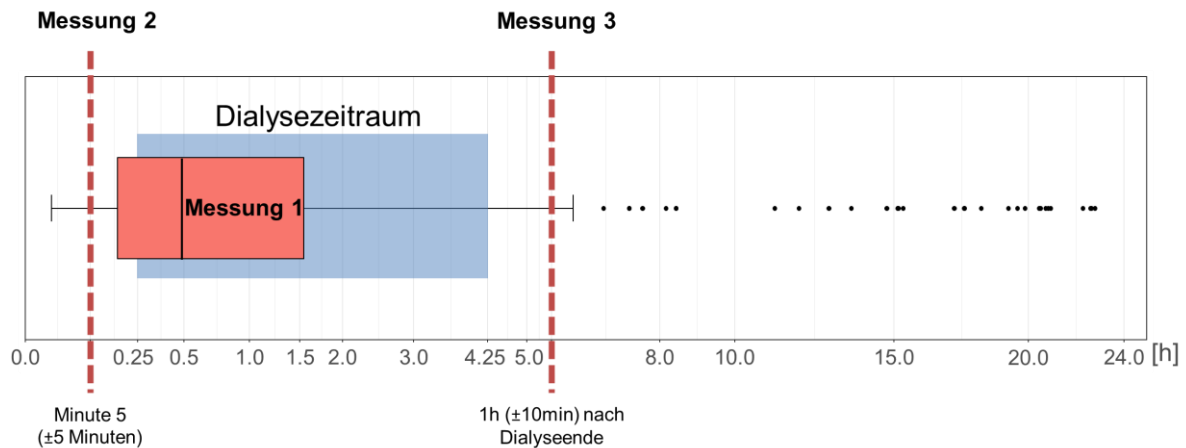


Abbildung 11: Darstellung der Verteilung der Messzeitpunkte: Messung 1 erfolgte zu individuell verschiedenen Zeitpunkten, an welchen die meisten auswertbaren EKG Aufzeichnungen verfügbar waren (roter Boxplot). Messzeitpunkt 2 wurde 5 ( $\pm 5$ ) Minuten nach Aufzeichnungsbeginn und damit vor Dialysebeginn gewählt, Messung 3 wiederum erfolgte 1h ( $\pm 10$ min) nach Ende der Dialyse (rot gestrichelte Linien).

#### 4.6.2 Verteilung der Messwerte der EKG-LVH-Kriterien

Abbildung 12 und Abbildung 13 stellen die Verteilung der Messwerte der EKG-LVH-Parameter dar, wobei in Abbildung 12 zusätzlich eine Darstellung in Abhängigkeit von der kardiovaskulären Mortalität erfolgt.

Der Median der Messungen des Peguero-Lo Presti Index lag bei 1,61 mV (IQR 1,19–2,28 mV). In der Gruppe der an kardiovaskulären Ursachen verstorbenen Patienten war der Median höher (2,18 mV IQR 1,57–3,63 mV) als bei den restlichen Patienten (1,57 mV IQR 1,18–2,25 mV). Siehe auch Abbildung 12.

Der mediane Wert des Cornell-Index im Gesamtstudienkollektiv lag bei 1,13 mV (IQR 0,71–1,60 mV). Auch der Median des Cornell-Index der Patienten, die an einer kardiovaskulären Ursache verstorben sind (1,56 mV IQR 0,99–2,53 mV), war höher als der, der restlichen Patienten (1,11 mV IQR 0,71–1,56 mV).

Bei den Messungen des Sokolow-Lyon-Index lag der Median bei 1,59 mV (IQR 1,12–2,21 mV). Der Median bei an kardiovaskulären Ursachen verstorbenen Patienten lag bei 1,62 mV (IQR 1,20–2,66 mV) und der, der restlichen Patienten bei 1,59 mV (IQR 1,11–2,20 mV). Die jeweiligen Maximalwerte und Ausreißer sind Abbildung 12 und Abbildung 13 zu entnehmen.

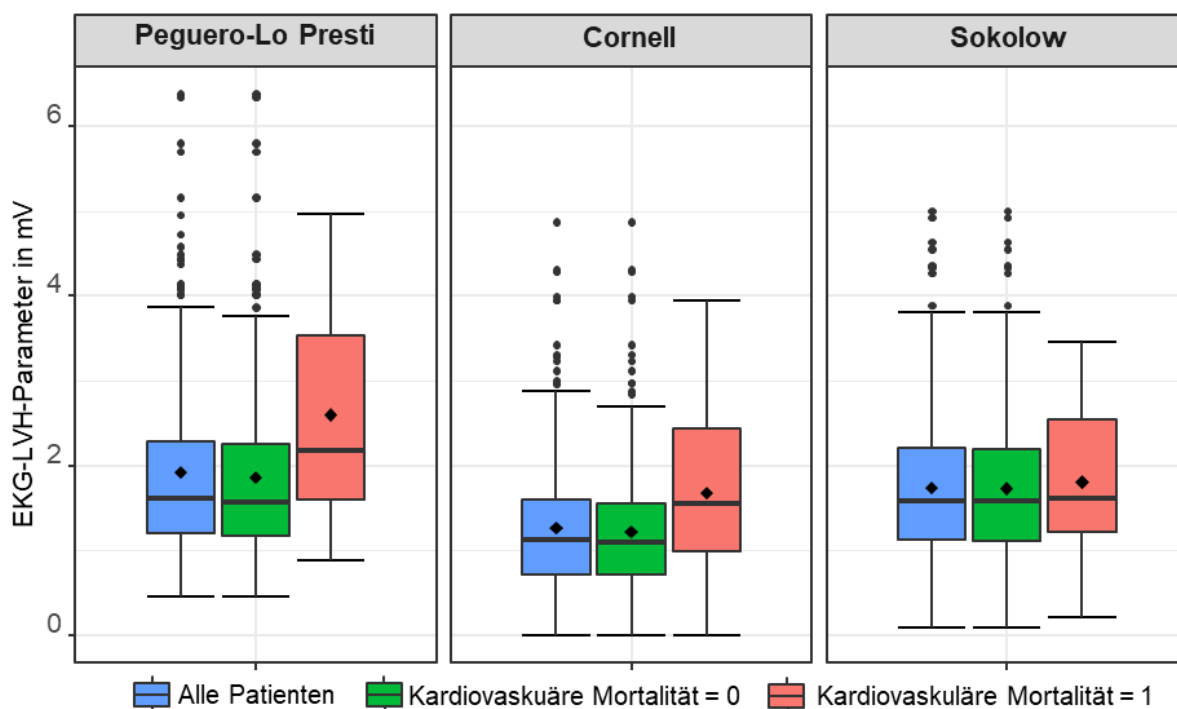


Abbildung 12: Boxplot - EKG-LVH-Kriterien: Verteilung der Messwerte der EKG-LVH-Kriterien aller Patienten (blau), der Patienten, die an einer kardiovaskulären Ursache verstorben sind (rot) und der Patienten, die nicht an einer kardiovaskulären Ursache verstorben sind (grün).

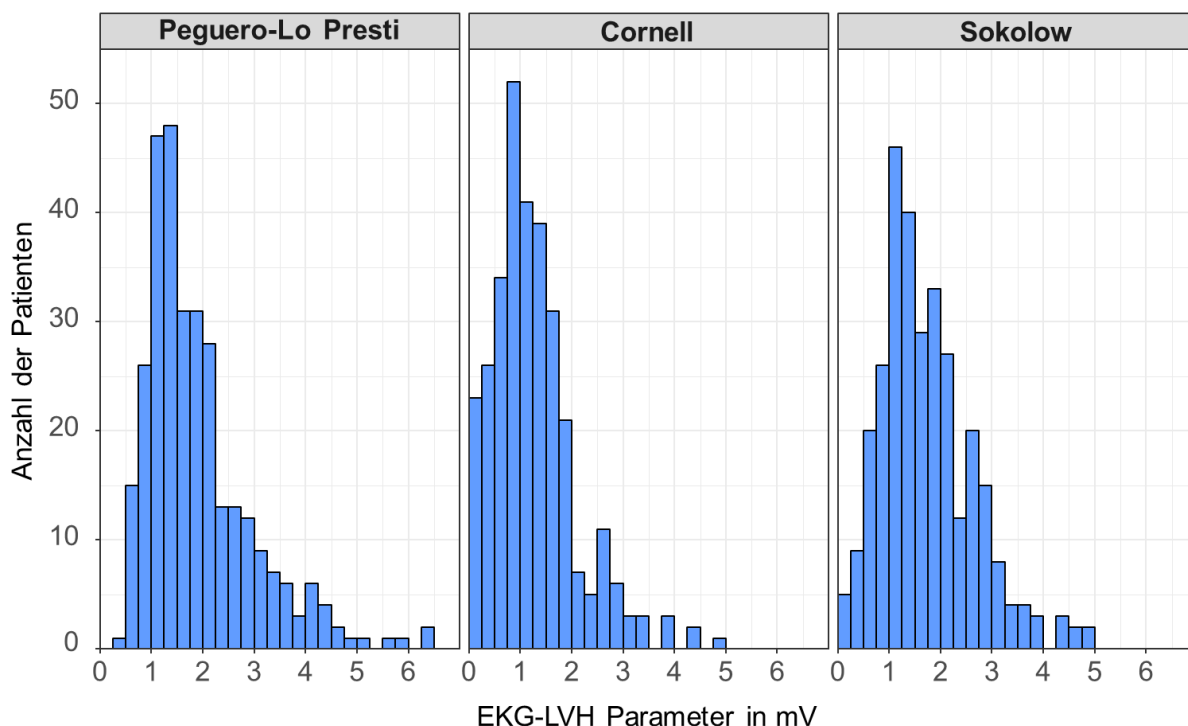


Abbildung 13: Histogramm - Verteilung der Messwerte der EKG-LVH-Kriterien

Der Shapiro-Wilk-Test zeigte sowohl bei Peguro-Lo Presti Index( $W(352) = 0,89, p < 0,001$ ) als auch bei Cornell- ( $W(352) = 0,924; p < 0,001$ ) und Sokolow-Lyon-Index( $W(352) = 0,948;$

$p < 0,001$ ) eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung. Auch die visuelle Beurteilung der Histogramme sowie der Q-Q-Plots zeigte Abweichungen der EKG-LVH-Kriterien von der Normalverteilung. Die Verteilung der Messwerte des Peguero-Lo Presti Index zeigte sich rechtsschief (Schiefe 1,493; SE = 0,13) sowie mit positiver Kurtosis (Excess Kurtosis = 3,064; SE = 0,259).

Ähnlich verhielten sich die Cornell-Messwerte mit ebenfalls rechtsschiefer Verteilung (Schiefe 1,185; SE = 0,13) sowie positiver Kurtosis (Excess Kurtosis = 1,875; SE = 0,259). Auch die Verteilung der Sokolow-Messwerte zeigte sich rechtsschief (Schiefe 0,924; SE = 0,13) sowie mit positiver Kurtosis (Excess Kurtosis = 0,889; SE = 0,259).

#### **4.6.3 Korrelation der verschiedenen EKG-LVH-Kriterien untereinander**

Insgesamt hatten 54 Patienten einen positiven Peguero-Lo Presti Index, 22 Patienten einen positiven Cornell-Index und 14 Patienten einen positiven Sokolow-Lyon-Index (siehe Abbildung 14).

Der Peguero-Lo Presti Index sowie der Cornell-Index zeigten zahlreiche Überschneidungen. 91% der Patienten mit positivem Cornell-Index erfüllten auch die Kriterien des Peguero-Lo Presti Index. Umgekehrt erfüllten 37% der Patienten mit positiven EKG-LVH-Kriterien nach Peguero-Lo Presti auch die Cornell-Kriterien.

Mit dem Sokolow-Lyon-Index zeigte sich eine geringere Überschneidung der Ergebnisse. 13% der Patienten mit positivem Peguero-Lo Presti Index waren auch nach Sokolow-Lyon-Kriterien positiv und 13,6% der Cornell positiven waren auch Sokolow-Lyon positiv. Umgekehrt erfüllten ca. 50% der Patienten mit positiven Sokolow-Lyon-Kriterien auch die Kriterien nach Peguero-Lo Presti und ca. 21% Prozent die Cornell-Kriterien. Eine grafische Darstellung dieser Überschneidungen stellt das Euler-Diagramm in Abbildung 14 dar.

Es wurden ein Chi-Quadrat-Test zum Vergleich der einzelnen EKG-LVH-Kriterien durchgeführt. Es gab einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Peguero-Lo Presti und Cornell-Index ( $X^2(1) = 88,26$ ,  $p < 0,001$ ,  $\phi = 0,54$ ). Nach Cohen entspricht dies bei einem Phi-Koeffizienten von 0,54 einem starken Effekt (Cohen, 1988; Ellis, 2010). Auch zwischen Peguero-Lo Presti und Sokolow-Lyon-Index zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden LVH-Kriterien ( $X^2(1) = 10,7$ ,  $p = 0,001$ ,  $\phi = 0,19$ ). Nach Cohen entspricht dies bei einem Phi-Koeffizienten von 0,19 jedoch einem schwachen Effekt (Cohen, 1988; Ellis, 2010). Zwischen Cornell- und Sokolow-Lyon-Index zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $X^2(1) = 4,51$ ,  $p = 0,034$ ,  $\phi = 0,12$ ). Nach Cohen entspricht dies bei einem Phi-Koeffizienten von 0,12 ebenfalls einem schwachen Effekt (Cohen, 1988; Ellis, 2010).

Die kontinuierlichen Messwerte des Peguero-Lo Presti und Cornell-Index korrelierten signifikant positiv miteinander ( $r = 0,732$ ;  $r^2 = 0,536$ ;  $p < 0,001$ ). Dabei handelte es sich nach Cohen (1992) um einen starken Effekt. Auch Cornell- und Sokolow-Index ( $r = 0,174$ ;  $r^2 = 0,030$ ;  $p < 0,001$ ) sowie Peguero-Lo Presti und Sokolow-Index ( $r = 0,226$ ;  $r^2 = 0,051$ ;  $p < 0,001$ ) korrelierten nach Pearson/Spearman statistisch signifikant positiv miteinander, jedoch mit einem geringeren Korrelationskoeffizienten  $r$ , welcher einem schwachen Effekt nach Cohen entspricht. Dieser Zusammenhang ist auch im Streudiagramm Abbildung 15 ersichtlich.

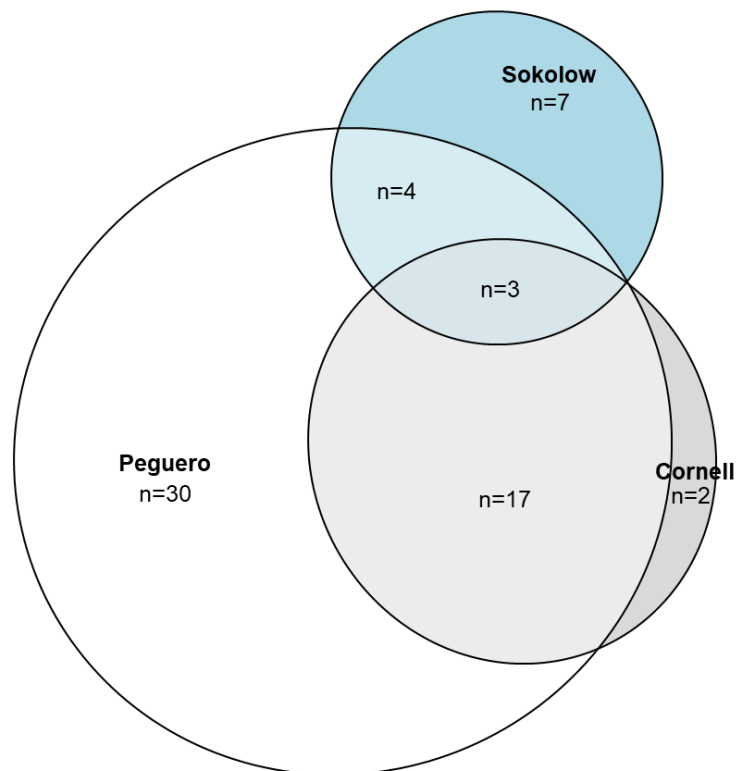


Abbildung 14: Euler Diagramm mit Darstellung der Überschneidungen von Peguero-Lo Presti (weiß), Cornell- (grau) und Sokolow-Lyon-Index (blau).

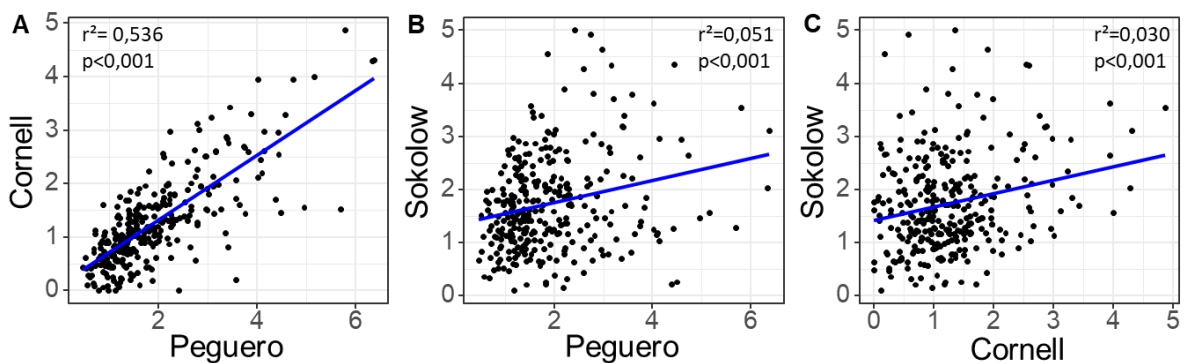


Abbildung 15: Streudiagramme zum Vergleich der Messwerte (in mV) der EKG-LVH-Kriterien Cornell- und Peguero-Lo Presti Index (A), Sokolow-Lyon- und Peguero-Lo Presti Index (B) sowie Sokolow-Lyon- und Cornell-Index (C) mit jeweils eingezeichneter Korrelationsgeraden (blau) sowie  $r^2$  (nach Spearman) und  $p$ -Wert. Es zeigt sich eine statistisch signifikante, starke Korrelation zwischen Cornell- und Peguero-Lo Presti Kriterien und eine schwache jedoch ebenfalls statistisch signifikante Korrelation dieser beiden Kriterien mit dem Sokolow-Lyon-Index.

## 4.7. EKG-LVH-Kriterien und Gesamtmortalität

Insgesamt sind 76 Patienten (24,7%) in der Follow-up-Zeit von 3 Jahren verstorben. In der Patientengruppe mit positivem Peguero-Lo Presti Index bzw. Cornell-Index verstarben jeweils prozentual mehr Patienten (31,5% bzw. 36,4%) als in der restlichen Studienpopulation (23,2% bzw. 23,8%). Beim Sokolow-Lyon-Index hingegen zeichnete sich ein anderes Bild. In der Patientengruppe mit EKG-LVH nach diesem Kriterium verstarben 7,1% im Gegensatz zu 25,5% der restlichen Patienten.

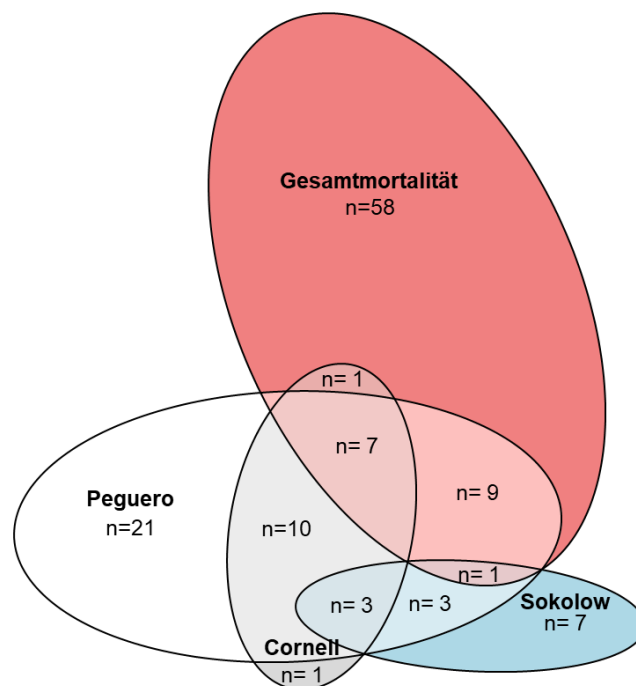


Abbildung 16: Euler-Diagramm mit Darstellung der Häufigkeiten des Auftretens und der Überschneidungen von Peguero-Lo-Presti (weiß), Cornell- (grau) und Sokolow-Lyon-Index (blau) sowie außerdem Darstellung der Anzahl an verstorbenen Patienten (rot).

Die Ergebnisse der univariaten und multivariablen Cox-Regression zur Gesamtmortalität können Abbildung 17 entnommen werden. In der univariaten Regressionsanalyse zeigte sich nur für die kontinuierlichen Werte des Peguero-Lo Presti Index in mV eine statistisch signifikante Assoziation mit der Gesamtmortalität (HR = 1,25; 95%-KI: 1,04–1,51; p = 0,019). Nach Adjustierung auf Modell 1, welches Alter, kardiovaskulären Mortalitätsrisiko-Score, modifizierten CCI und Calcium-Phosphat-Produkt im Serum beinhaltet (HR = 1,19; 95%-KI: 0,99–1,45; p = 0,071) sowie nach Adjustierung auf Modell 2, welches Alter, BMI, kardiovaskuläre Erkrankung, systolischen Blutdruck, Volumenentzug, hsCRP, Albumin im Serum und CCI beinhaltet (HR = 1,15; 95%-KI: 0,93–1,42; p = 0,194) ging diese Signifikanz jedoch verloren (Abbildung 17). Die restlichen EKG-LVH-Kriterien zeigten weder in der



univariaten noch in der multivariablen Cox-Regression eine statistisch signifikante Assoziation mit der Gesamtmortalität.

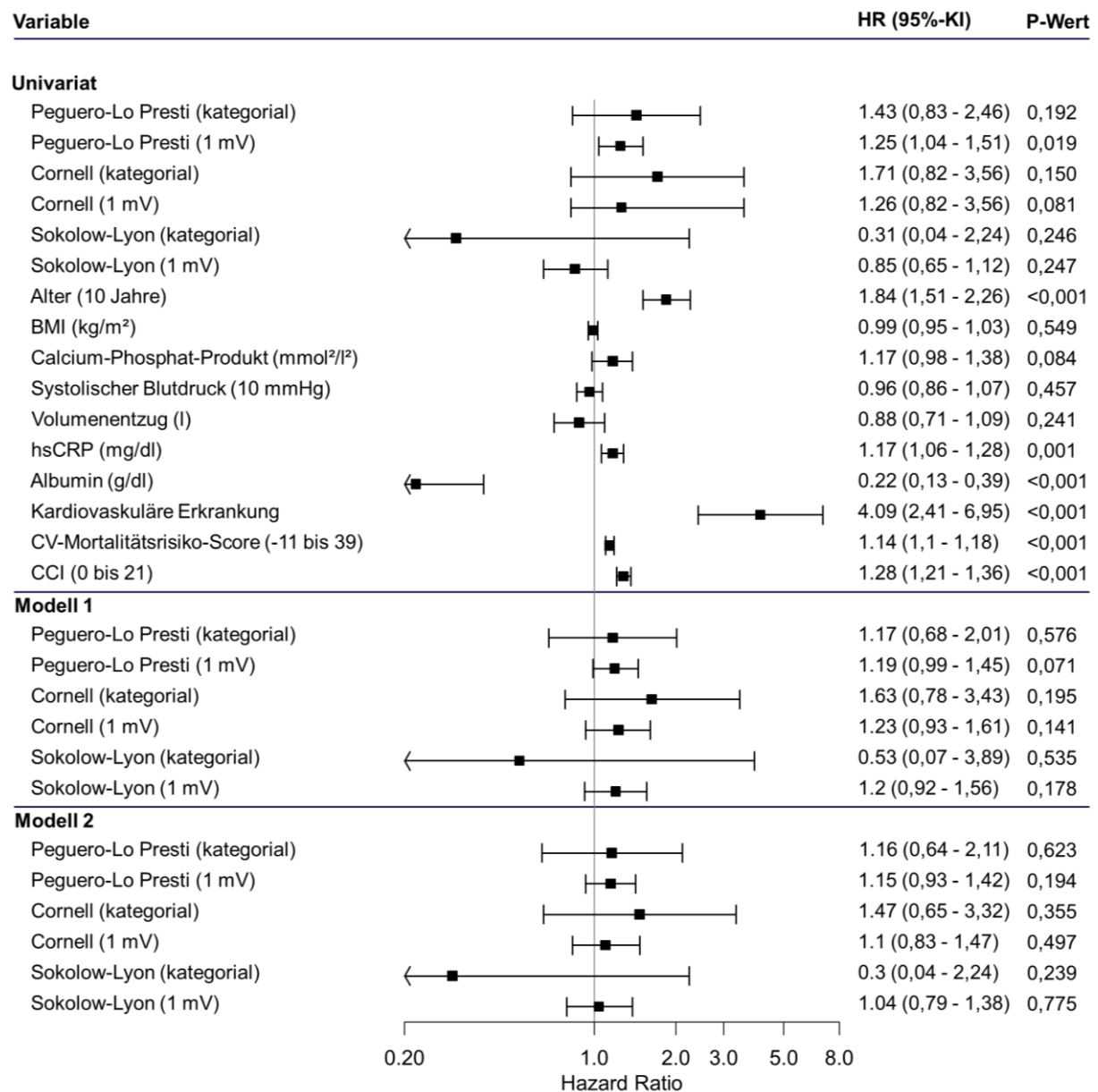


Abbildung 17: Forest-Plot mit Darstellung der Ergebnisse der Cox-Regression der einzelnen EKG-LVH-Kriterien für die Gesamtmortalität. Univariante Cox-Regression sowie Cox-Regression mit Adjustierung auf Modell 1 (Alter, kardiovaskulärer Mortalitätsrisiko-Score (CV-Mortalitätsrisiko-Score), CCI und Calcium-Phosphat-Produkt) und Modell 2 (Alter, BMI, kardiovaskuläre Erkrankung, systolischer Blutdruck, Volumenentzug, hsCRP, Albumin im Serum und CCI).

Abbildung 18 bis Abbildung 20 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit und ohne EKG-LVH. Außerdem sind unterhalb der Kaplan-Meier-Kurven in den jeweiligen Abbildungen die Anzahl der Patienten unter Risiko, die Anzahl der Ereignisse und die Anzahl der Zensierungen aufgetragen.

Die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (nach Kaplan-Meier-Schätzer) war sowohl bei Patienten mit positivem Peguero-Lo Presti Index (67,2% vs 74,9%) als auch bei Patienten mit

positivem Cornell-Index (63,3% vs 74,4%) geringer als bei den restlichen Patienten. Beim Sokolow-Lyon-Index hingegen zeigte sich ein umgekehrtes Bild (3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 88,9% vs 72,9%).

Die mittlere Überlebenszeit in der Gruppe der Patienten mit positivem Peguero-Lo Presti Index lag bei 899 Tagen gegenüber 969 Tagen bei den restlichen Patienten. Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich bei den Patienten mit positivem Cornell-Index (845 vs 966 Tage).

Beim Sokolow-Lyon-Index hingegen war die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit positivem Sokolow-Lyon-Index höher als bei den restlichen Patienten (1059 vs 952 Tage). Im Logrank-Test zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied der Überlebenszeiten zwischen den Patientengruppen mit und ohne Erfüllung der EKG-LVH-Kriterien nach Peguero-Lo Presti ( $p = 0,19$ ), Cornell- ( $p = 0,15$ ) oder Sokolow-Lyon-Index ( $p = 0,22$ ).

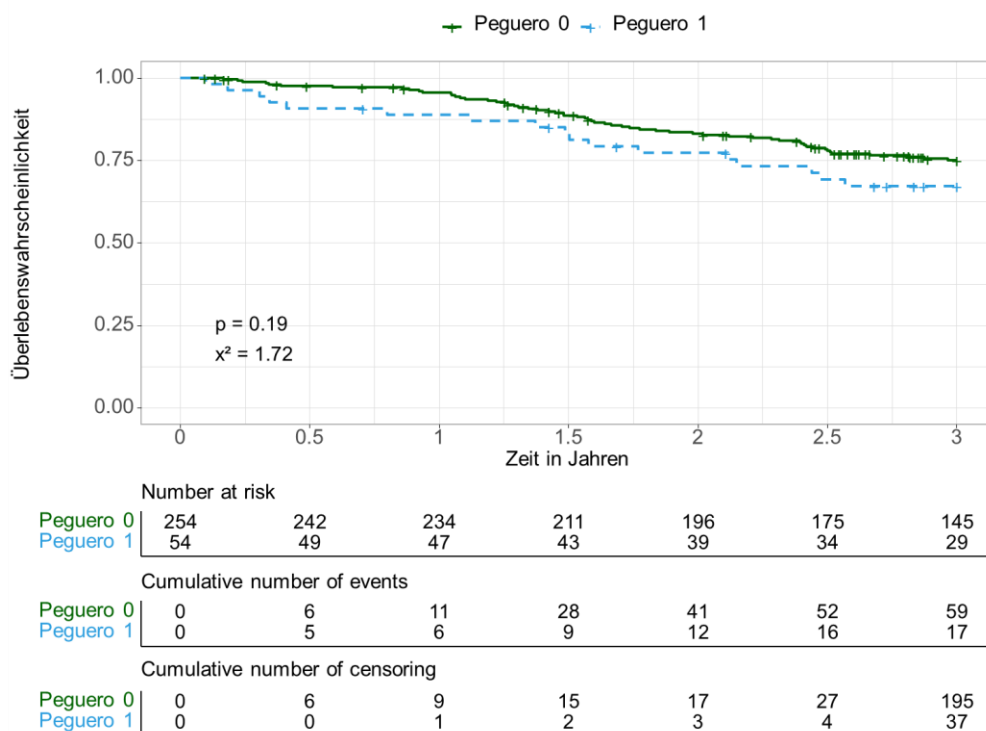


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für Patienten mit positivem (blaue gestrichelte Linie) und negativem Peguero-Lo Presti Index (grüne durchgezogene Linie). Außerdem Darstellung der Number at risk, cumulative number of events und cumulative number of censoring sowie des p-Werts des Logrank-Tests und des  $X^2$ . Die Kreuze entlang der Kaplan-Meier-Kurven stellen zensierte Ereignisse dar.

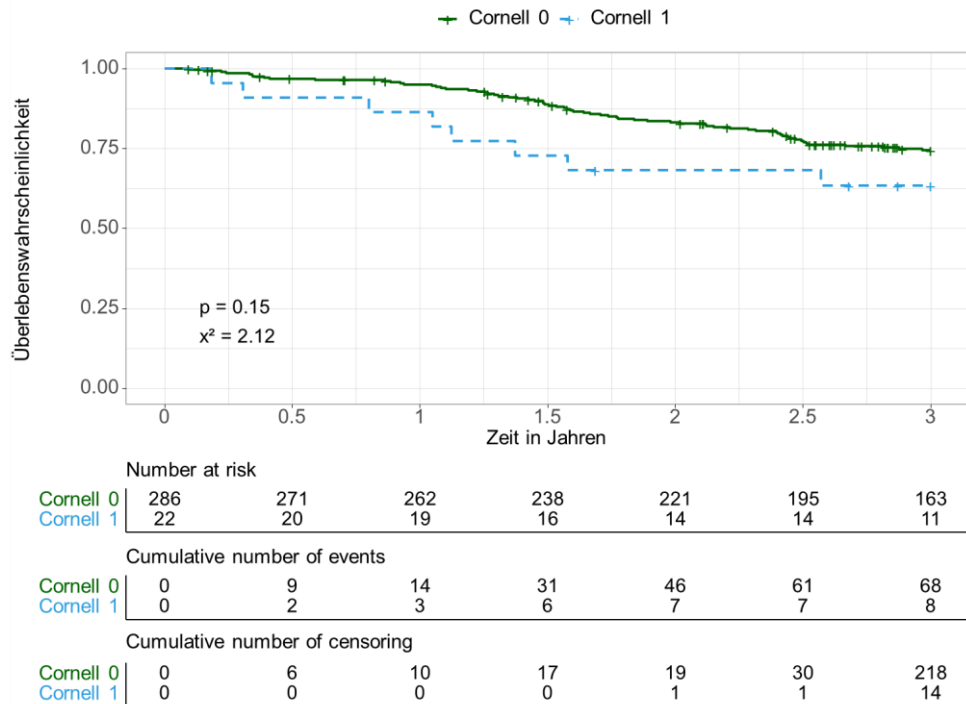


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für Patienten mit positivem (blaue gestrichelte Linie) und negativem Cornell-Index (grüne durchgezogene Linie). Außerdem Darstellung der Number at risk, cumulative number of events und cumulative number of censoring sowie des p-Werts des Logrank-Tests und des  $\chi^2$ . Die Kreuze entlang der Kaplan-Meier-Kurven stellen zensierte Ereignisse dar.

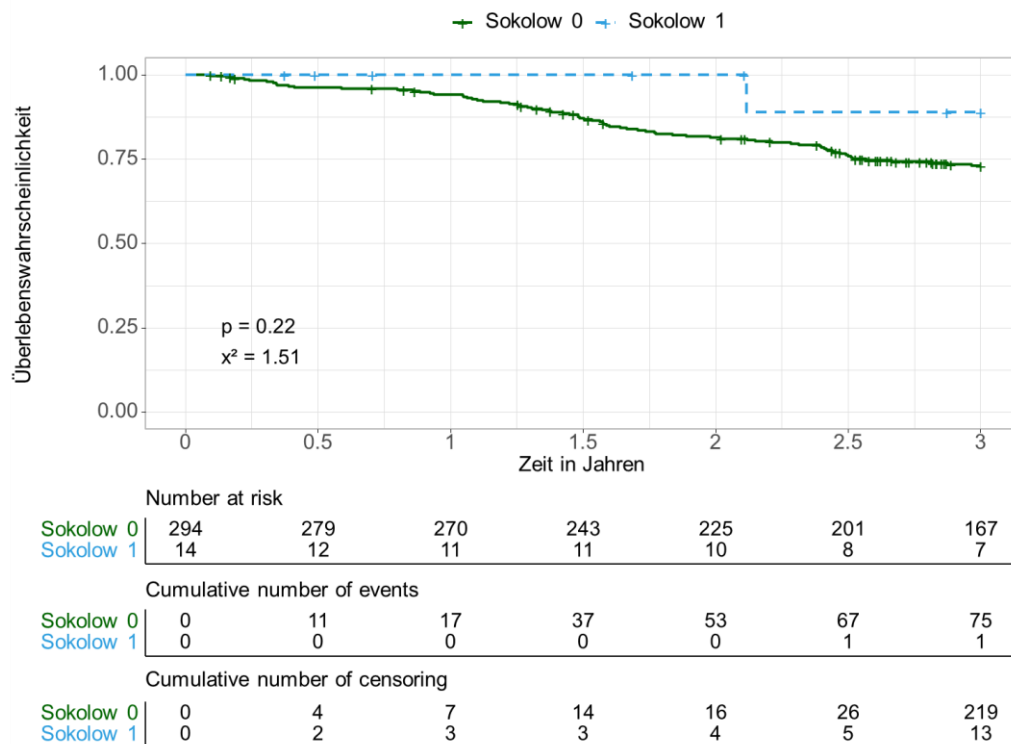


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für Patienten mit positivem (blaue gestrichelte Linie) und negativem Sokolow-Lyon-Index (grüne durchgezogene Linie). Außerdem Darstellung der Number at risk, cumulative number of events und cumulative number of censoring sowie des p-Werts des Logrank-Tests und des  $\chi^2$ . Die Kreuze entlang der Kaplan-Meier-Kurven stellen zensierte Ereignisse dar.

## 4.8. EKG-LVH-Kriterien und kardiovaskuläre Mortalität

Insgesamt verstarben während der Follow-up-Zeit von 3 Jahren 26 Patienten an einer kardiovaskulären Ursache. In den Gruppen mit positivem Peguero-Lo Presti Index (18,5% vs 6,3%) oder Cornell-Index (22,7% vs 7,3%) verstarben jeweils mehr Patienten an einer kardiovaskulären Todesursache als in den Gruppen ohne diese EKG-LVH-Zeichen. Lediglich in der Gruppe mit positivem Sokolow-Lyon-Index verstarben weniger Patienten an kardiovaskulären Ursachen als in der Vergleichsgruppe (0% vs 8,8%).

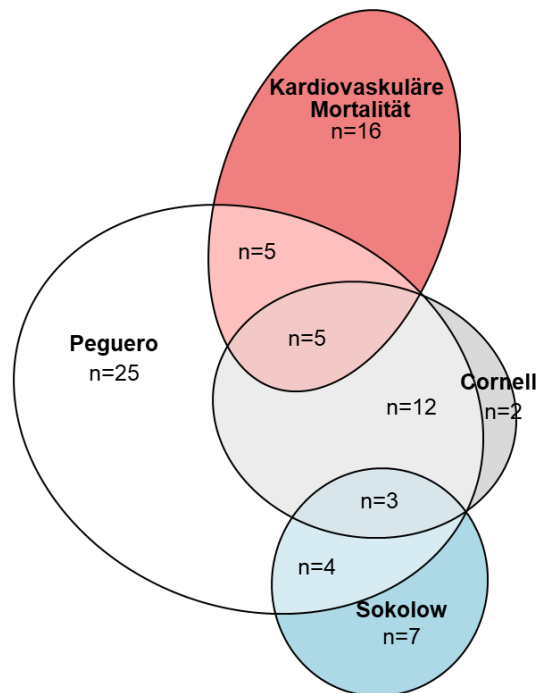


Abbildung 21: Euler-Diagramm EKG-LVH-Kriterien und kardiovaskuläre Mortalität. Darstellung der Häufigkeiten des Auftretens und der Überschneidungen der einzelnen EKG-LVH-Kriterien (Peguero-Lo Presti (weiß), Cornell- (grau) und Sokolow-Lyon-Index (blau)) sowie der Anzahl an Patienten, welche an einer kardiovaskulären Todesursache verstorben sind (rot).

Die genauen Ergebnisse der Regressionsanalyse können Abbildung 22 entnommen werden. In der univariaten Cox-Regression zur kardiovaskulären Mortalität waren sowohl positive Peguero-Lo Presti Kriterien (HR = 3,12; 95%-KI: 1,41–6,87;  $p = 0,005$ ) als auch positive Cornell-Kriterien (HR = 3,42; 95%-KI: 1,29–9,07;  $p = 0,013$ ) mit einer signifikant höheren kardiovaskulären Mortalität assoziiert. Noch deutlicher war das Ergebnis bei Verwendung der absoluten Werte des Peguero-Lo Presti Index (HR = 1,63; 95%-KI: 1,25–2,12;  $p < 0,001$ ) und Cornell-Index (HR = 1,72; 95%-KI: 1,18–2,52;  $p = 0,005$ ) in Millivolt. Beim Sokolow-Lyon-Index zeigte sich sowohl bei Verwendung der üblichen Cut-off-Werte als auch bei Verwendung der kontinuierlichen Messwerte keine signifikant erhöhte kardiovaskuläre Mortalität.

Auch nach Adjustierung auf den kardiovaskulären Mortalitätsrisiko-Score und den CCI zeigte sich bei positivem Peguero-Lo Presti Index (HR = 2,81; 95%-KI: 1,27–6,18;  $p = 0,011$ ), Peguero-Lo Presti Index in mV (HR = 1,56; 95%-KI: 1,20–2,03;  $p = 0,001$ ), Cornell-Index

(HR = 3,53; 95%-KI: 1,32–9,43; p = 0,012) oder Cornell-Index in mV (HR = 1,72; 95%-KI: 1,16–2,54; p = 0,007) eine signifikant erhöhte kardiovaskuläre Mortalität. Beim Sokolow-Lyon-Index hingegen zeigte sich auch nach Adjustierung keine signifikant erhöhte kardiovaskuläre Mortalität. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei Verwendung der Adjustierungsmodelle Modell 1–4 (siehe Abbildung 22).

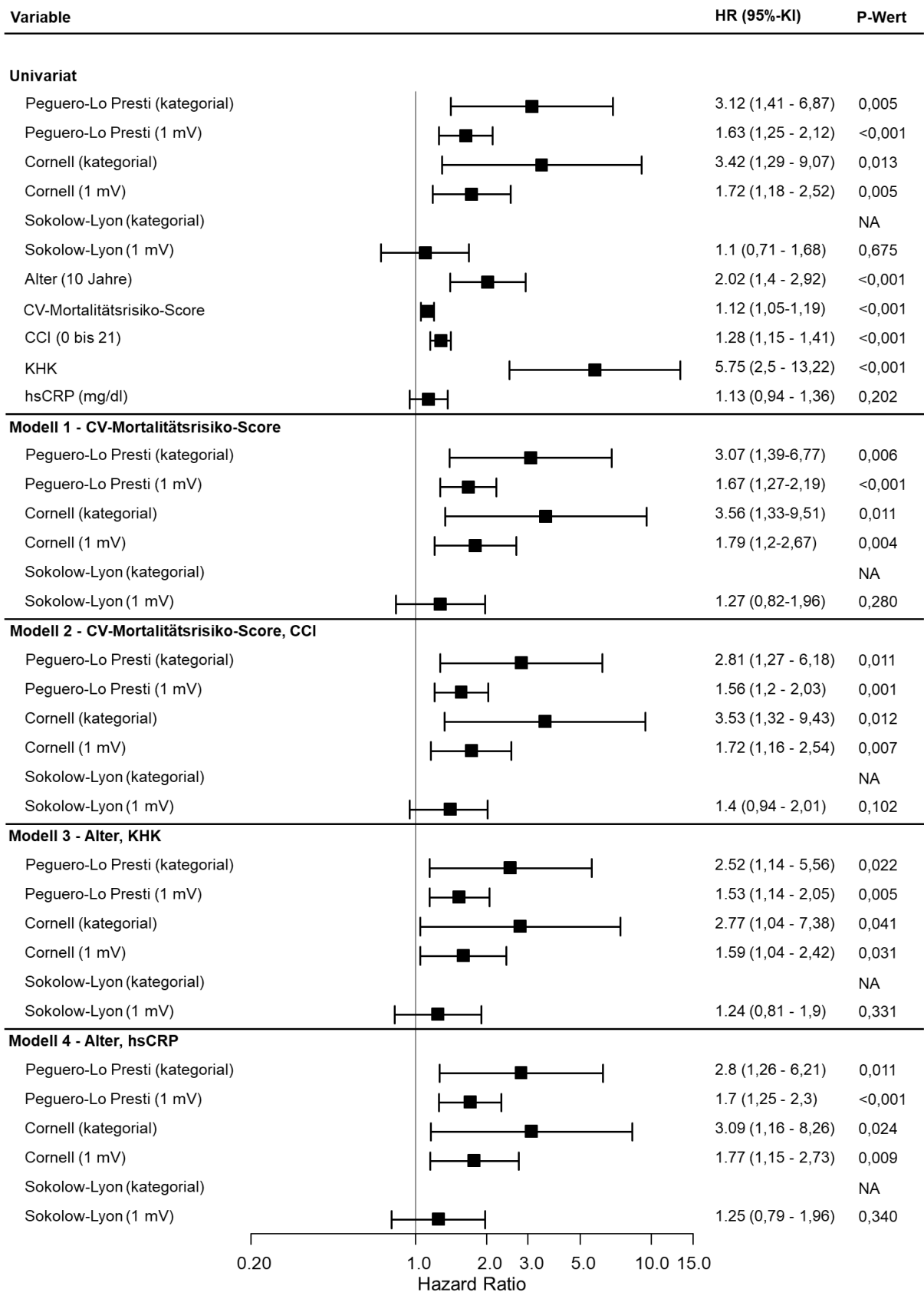


Abbildung 22: Forest-Plot mit Ergebnissen der univariaten und multivariablen Cox-Regression mit den Adjustierungsmodellen 1-4 und Darstellung der Hazard Ratio für die kardiovaskuläre Mortalität.

Abbildung 23 bis Abbildung 25 zeigen die Kaplan-Meier-Analyse für die kumulative Inzidenz von kardiovaskulären Todesfällen, für Patienten mit und ohne EKG-LVH. Den Abbildungen können außerdem die Anzahl der Patienten unter Risiko, die Anzahl der Ereignisse sowie die Anzahl der Zensierungen entnommen werden.

Die kardiovaskuläre 3-Jahres-Mortalitätsrate war sowohl bei Patienten mit positivem Peguero-Lo Presti Index (21,2% vs 7,8%;  $p = 0,003$ ) als auch bei Patienten mit positivem Cornell-Index (25,4% vs 9%;  $p = 0,009$ ) höher als bei den restlichen Patienten. Beim Sokolow-Lyon-Index (0% vs 10,6%;  $p = 0,29$ ) hingegen zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

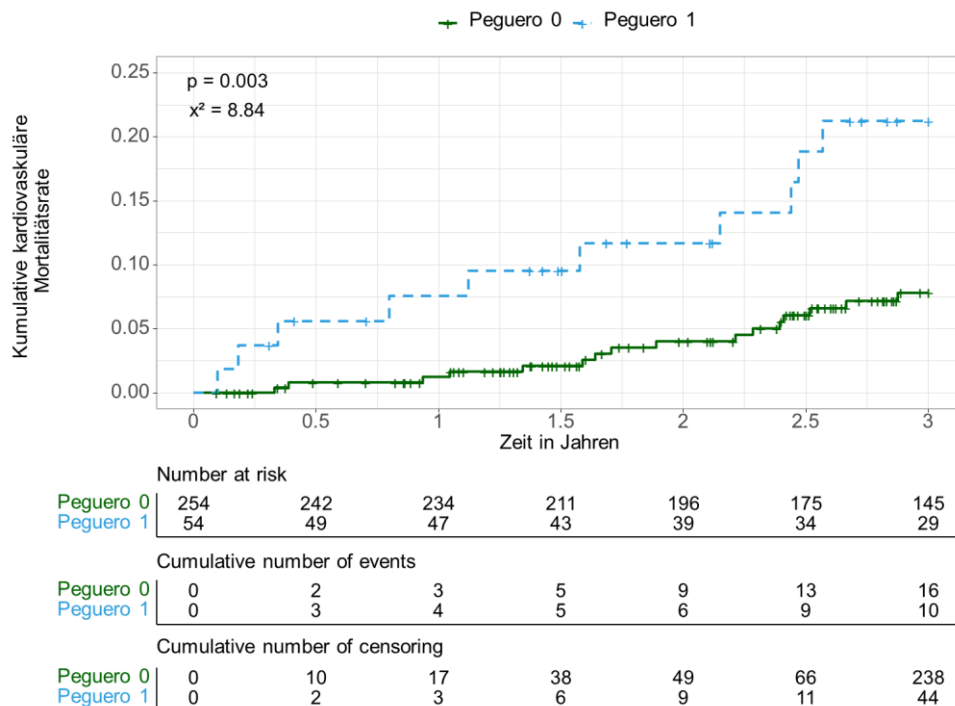


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Analyse für die kumulative Inzidenz von kardiovaskulären Todesfällen, für Patienten mit (grüne durchgezogene Linie) und ohne (blaue gestrichelte Linie) EKG-LVH nach Peguero-Lo Presti. Die Kreuze entlang der kumulativen kardiovaskulären Mortalitätskurven stellen zensierte Ereignisse dar.

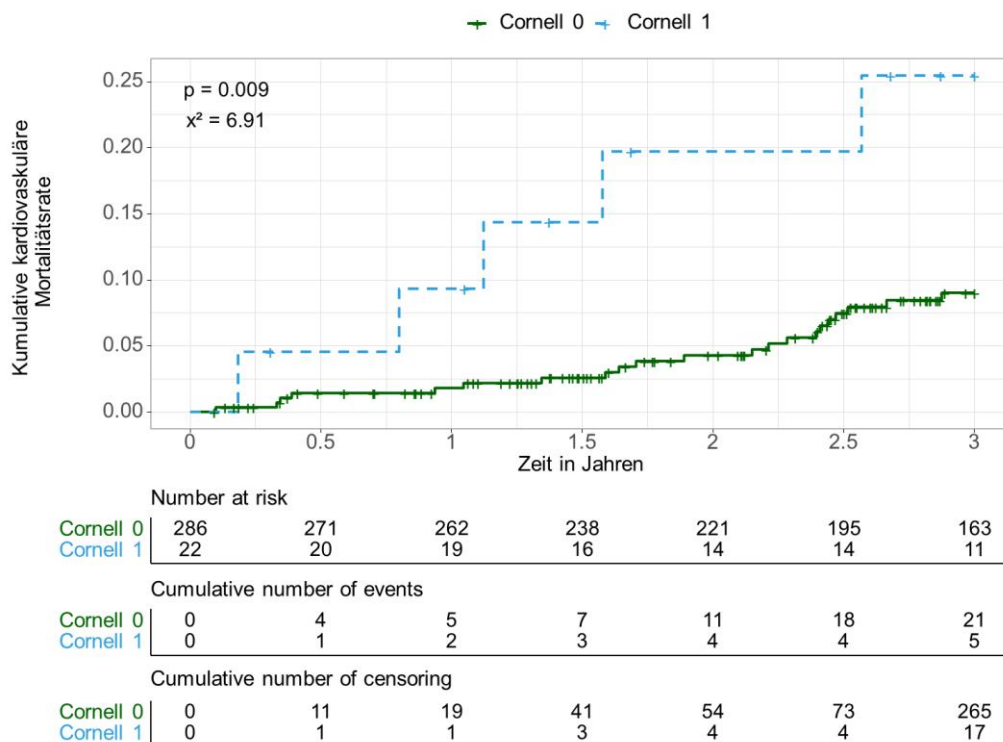


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Analyse für die kumulative Inzidenz von kardiovaskulären Todesfällen, für Patienten mit und ohne EKG-LVH nach Cornell. Die Kreuze entlang der kumulativen kardiovaskulären Mortalitätskurven stellen zensierte Ereignisse dar.

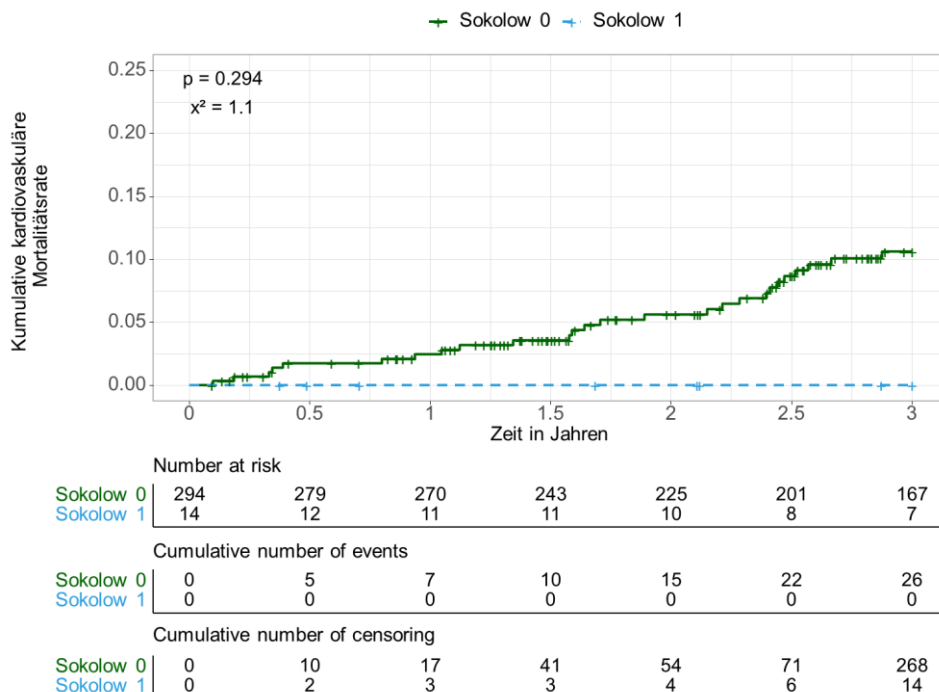


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Analyse für die kumulative Inzidenz von kardiovaskulären Todesfällen, für Patienten mit und ohne EKG-LVH nach Sokolow-Lyon. Die Kreuze entlang der kumulativen kardiovaskulären Mortalitätskurven stellen zensierte Ereignisse dar.



Abbildung 26 bis Abbildung 28 zeigen die mittels multivariabler Cox-Regression ermittelte Hazard Ratio für die kardiovaskuläre Mortalität in Abhängigkeit von den Messwerten des Peguero-Lo Presti, Cornell- bzw. Sokolow-Lyon-Index in mV nach Adjustierung auf den kardiovaskulären Mortalitätsrisiko-Score als penalisierte Splinefunktion ( $df = 2$ ) mit 95%-Konfidenzintervall. Als Referenzpunkt mit der Hazard Ratio 1 wurde der Median der einzelnen EKG-LVH-Kriterien in unserem Patientenkollektiv verwendet. Zusätzlich erfolgt die Darstellung von Messhäufigkeiten als Histogramm entlang der x-Achse mit Kennzeichnung von Median, Quartil 1 und Quartil 3. Die Ereignisse kardiovaskulärer Mortalität sowie die Cut-off-Werte des jeweiligen EKG-LVH Kriteriums werden außerdem als Rug-Plot entlang der oberen horizontalen Begrenzung der Diagramme dargestellt. Es zeigt sich sowohl für den Peguero-Lo Presti Index als auch für den Cornell-Index, im Bereich mit hohen Messhäufigkeiten, eine mit zunehmendem Messwert (in mV) steigende Hazard Ratio.

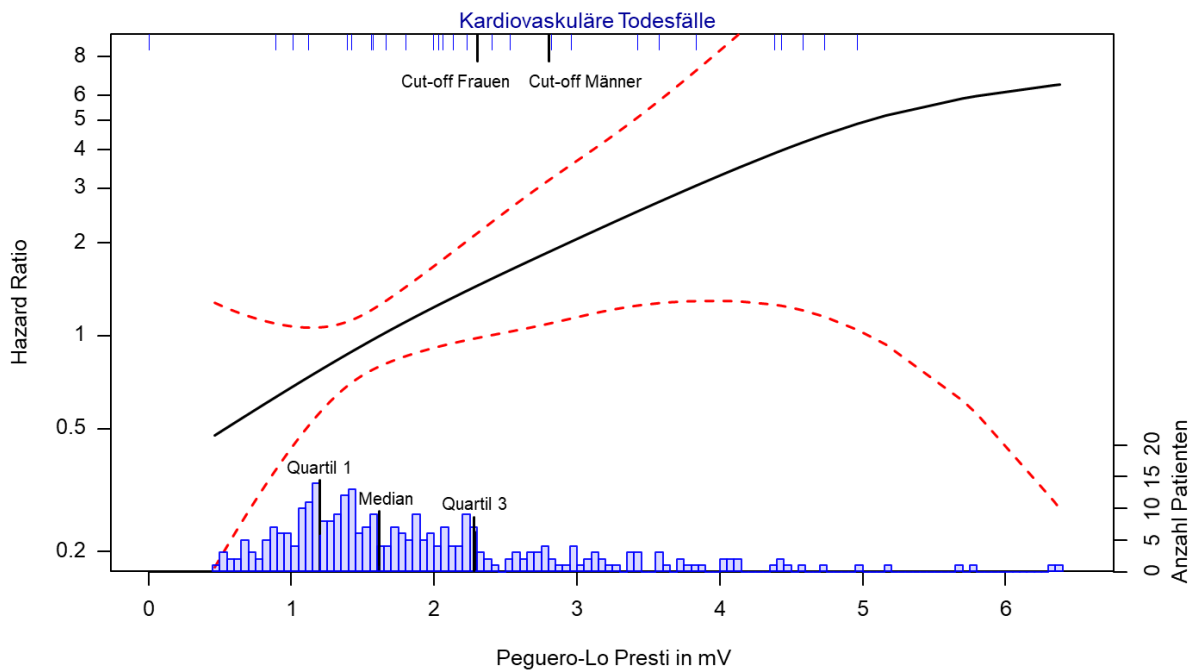


Abbildung 26: Hazard Ratio in Abhängigkeit von Peguero-Lo Presti Index in mV nach Adjustierung auf den kardiovaskulären Mortalitätsrisiko-Score als penalisierte Spline ( $df = 2$ ) mit 95%-Konfidenzintervall (rot gestrichelte Linie) sowie Darstellung der Messhäufigkeiten mit Kennzeichnung von Median, Quartil 1 und Quartil 3 als Histogramm entlang der x-Achse. Außerdem Darstellung der kardiovaskulären Todesfälle (blau) sowie der Cut-off-Werte des Peguero-Lo Presti Index als Rug-Plot entlang der oberen horizontalen Begrenzung des Diagramms.

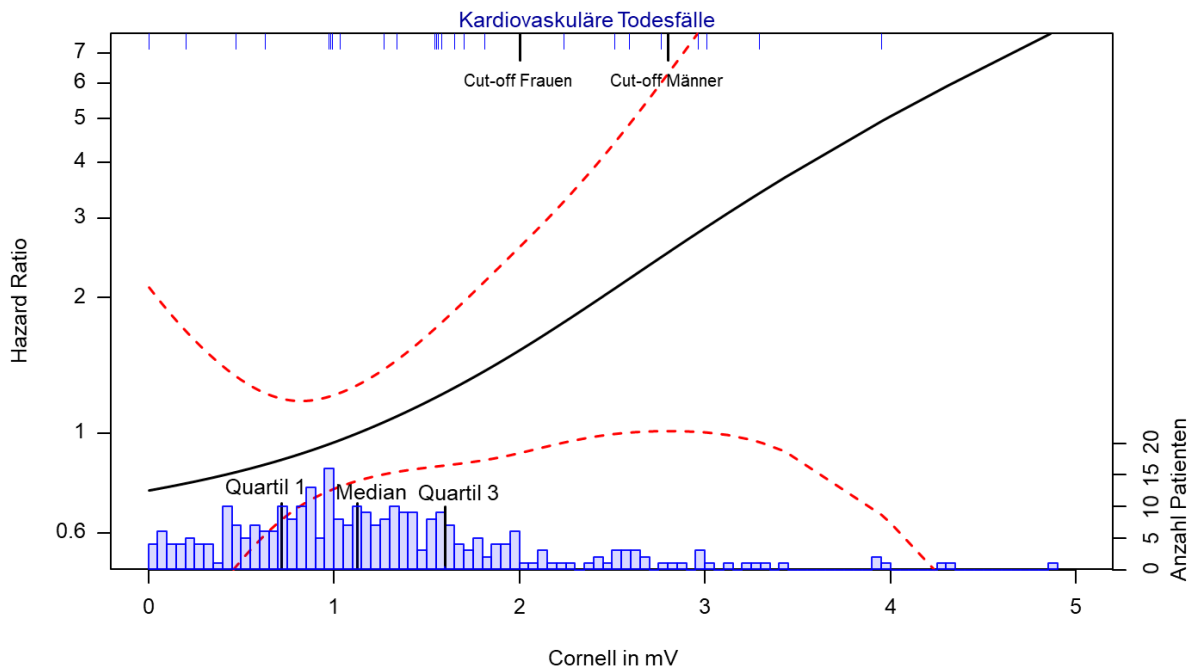


Abbildung 27 Hazard Ratio in Abhängigkeit des Cornell-Index in mV nach Adjustierung auf den kardiovaskulären Mortalitätsrisiko-Score als penalisierte Spline (df = 2) mit 95%-Konfidenzintervall (rot gestrichelte Linie) sowie Darstellung der Messhäufigkeiten mit Kennzeichnung von Median, Quartil 1 und Quartil 3 als Histogramm entlang der x-Achse. Außerdem Darstellung der Ereignisse kardiovaskulärer Mortalität (blau) sowie der Cut-off-Werte des Cornell-Index als Rug-Plot entlang der oberen horizontalen Begrenzung des Diagramms.

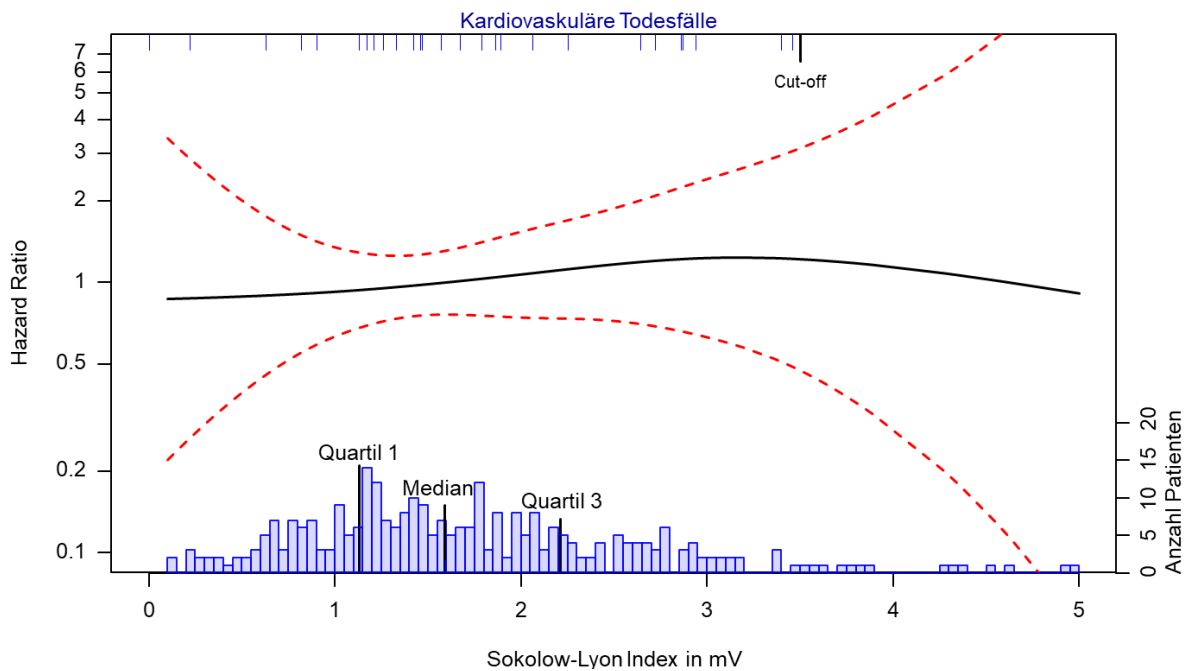


Abbildung 28: Hazard Ratio in Abhängigkeit des Sokolow-Lyon-Index in mV nach Adjustierung auf den kardiovaskulären Mortalitätsrisiko-Score als penalisierte Spline (df = 2) mit 95%-Konfidenzintervall (rot gestrichelte Linie) sowie Darstellung der Messhäufigkeiten mit Kennzeichnung von Median, Quartil 1 und Quartil 3 als Histogramm entlang der x-Achse. Außerdem Darstellung der Ereignisse kardiovaskulärer Mortalität (blau) sowie des Cut-off-Werts des Sokolow-Lyon-Index als Rug-Plot entlang der oberen horizontalen Begrenzung des Diagramms.

## 4.9 Peguero-Lo Presti Index mit Cut-off-Wert 4 mV

In einigen Veröffentlichungen wird ein höherer Cut-off-Wert für den Peguero-Lo Presti Index vorgeschlagen (Clark & Macfarlane, 2017; Ha et al., 2018). In der Veröffentlichung von Ha et al. (2018) wird ein Cut-off-Wert von 4 mV vorgeschlagen.

18 Patienten überschritten den Cut-off-Wert von 4 mV, gegenüber 54 Patienten, welche die üblichen Cut-off-Werte des Peguero-Lo Presti Index erfüllten. 50% der an einer kardiovaskulären Ursache verstorbenen Patienten, welche die Kriterien des Peguero-Lo Presti Index erfüllten, waren auch bei einem Cut-off-Wert von 4 mV positiv.

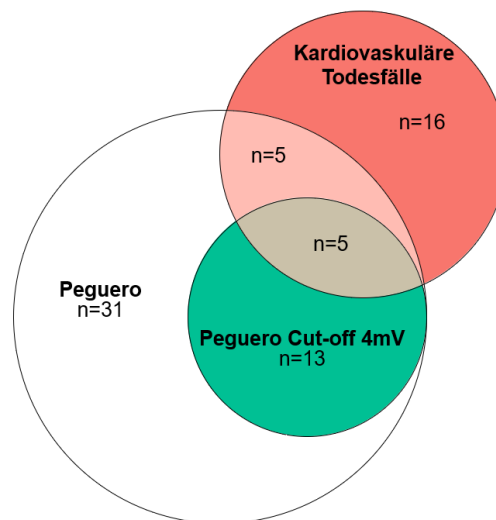


Abbildung 29: Euler-Diagramm mit Darstellung der Anzahl an kardiovaskulären Todesfällen (rot), sowie der Anzahl an Patienten, welche den Peguero-Lo Presti Index nach üblichen Kriterien (weiß) sowie bei einem Cut-off Wert von 4 mV (grün) erfüllten. 18 Patienten überschritten den Cut-off-Wert von 4 mV, gegenüber 54 Patienten, welche die üblichen Cut-off-Werten des Peguero-Lo Presti Index erfüllten. 50% der an einer kardiovaskulären Ursache verstorbenen Patienten, welche die Kriterien des Peguero-Lo Presti Index erfüllten, sind auch bei einem Cut-off-Wert von 4 mV positiv.

Die Ergebnisse der Regressionsanalyse bezüglich der Gesamtmortalität und kardiovaskulären Mortalität für Peguero-Lo Presti mit Cut-off 4 mV können

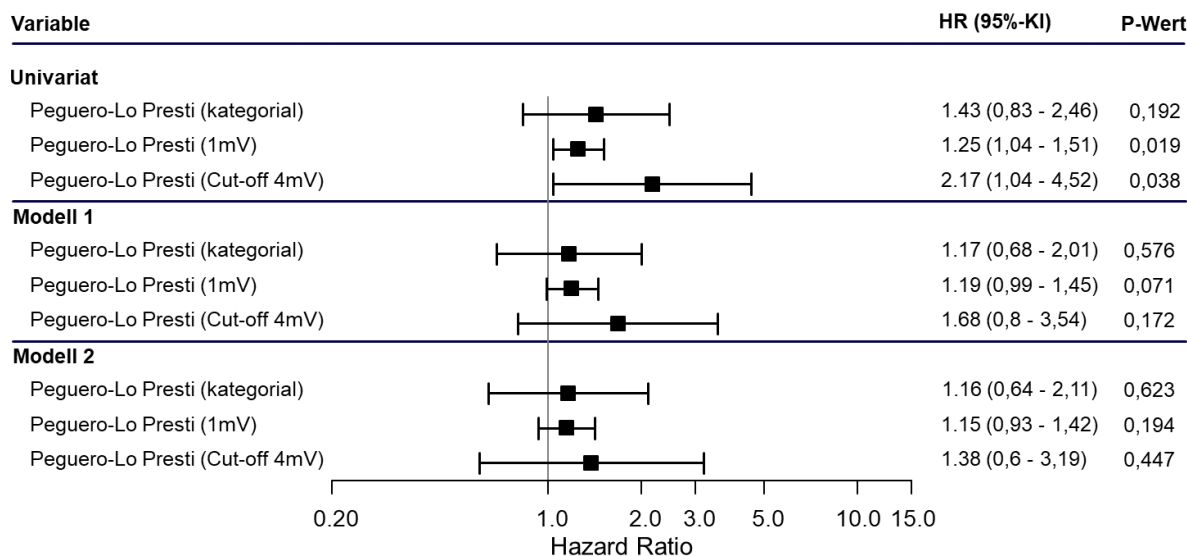


Abbildung 30 und Abbildung 31 entnommen werden.

In der univariaten Regressionsanalyse zeigte sich für die kontinuierlichen Werte des Peguero-Lo Presti Index in mV (HR = 1,25; 95%-KI: 1,04–1,51; p = 0,02) sowie für Peguero-Lo Presti Index mit Cut-off 4 mV (HR = 2,17; 95%-KI: 1,04–4,52; p = 0,038) nicht jedoch für Peguero-Lo Presti mit üblichem Cut-off (HR = 1,43; 95%-KI: 0,83–2,46; p = 0,192) eine statistisch signifikante Assoziation mit der Gesamtmortalität. Auch bei Peguero-Lo Presti mit Cut-off 4 mV ging diese Signifikanz nach Adjustierung auf Modell 1 (HR = 1,68; 95%-KI: 0,8–3,54; p = 0,172) sowie Modell 2 (HR = 1,38; 95%-KI: 0,6–3,19; p = 0,447) jedoch verloren.

In der univariaten Cox-Regression waren die Peguero-Lo Presti Kriterien sowohl mit üblichem Cut-off-Wert (HR = 3,12; 95%-KI: 1,41–6,87; p = 0,005) als auch mit Verwendung des Cut-off 4 mV (HR = 4,48; 95%-KI: 1,69–11,91; p = 0,003) mit einer signifikant höheren kardiovaskulären Mortalität assoziiert.

Auch nach Adjustierung auf den kardiovaskulären Mortalitätsrisiko-Score und CCI zeigte sich bei positivem Peguero-Lo Presti Index (HR = 2,81; 95%-KI: 1,27–6,18; p = 0,011) sowie Peguero-Lo Presti mit Cut-off 4 mV (HR = 3,94; 95%-KI: 1,46–10,66; p = 0,007) eine signifikant erhöhte kardiovaskuläre Mortalität. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei Verwendung der Adjustierungsmodelle Modell 1–4 (siehe Abbildung 31), wobei sich jeweils bei einem Cut-off von 4 mV eine höhere Hazard Ratio zeigte.

Abbildung 32 zeigt die Kaplan-Meier-Analyse für die kumulative Inzidenz von kardiovaskulären Todesfällen, für Patienten mit und ohne EKG-LVH nach Peguero-Lo Presti mit Cut-off 4 mV. Die kardiovaskuläre 3-Jahres-Mortalitätsrate war sowohl bei Patienten mit positivem Peguero-Lo Presti Index (21,2% vs 7,8%) als auch bei Patienten mit positivem Peguero-Lo Presti Index mit Cut-off 4 mV (33,4% vs 8,7%) höher als bei den restlichen Patienten.

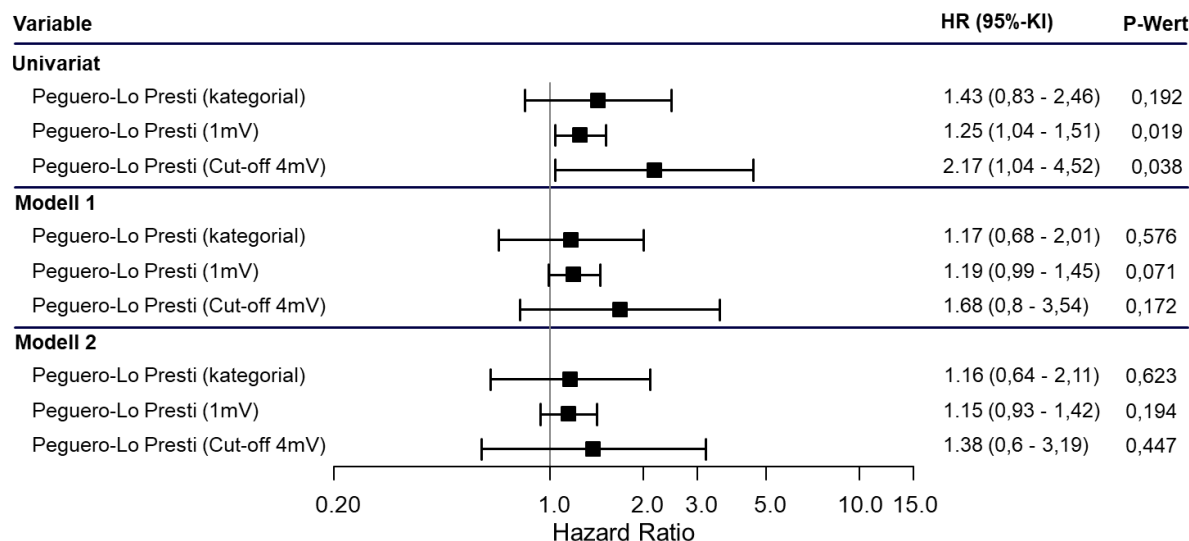


Abbildung 30: Forest-Plot mit Darstellung der Ergebnisse der Cox-Regression der Gesamtmortalität von Peguero-Lo Presti mit normalem Cut-off, Cut-off 4 mV sowie des kontinuierlichen Messwerts. Univariate Cox-Regression sowie Cox-Regression mit Adjustierung auf Modell 1 (Alter, kardiovaskulärer Mortalitätsrisiko-Score, CCI und Calcium-Phosphat-Produkt) und Modell 2 (Alter, BMI, kardiovaskuläre Erkrankung, systolischer Blutdruck, Volumenentzug, hsCRP, Albumin im Serum und CCI).

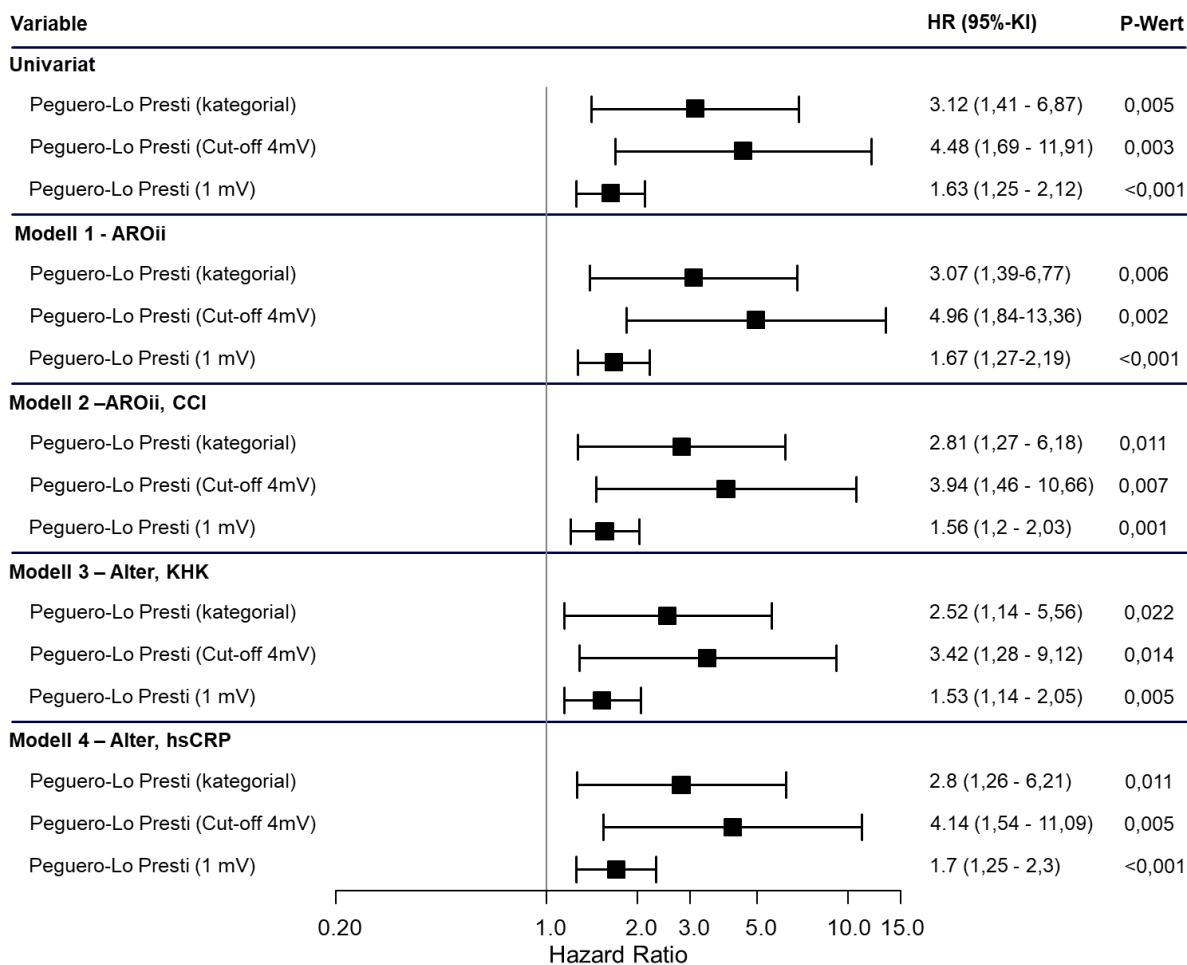


Abbildung 31: Forest-Plot mit Ergebnissen der univariaten und multivariablen Cox-Regression mit den Adjustierungsmodellen 1–4 und Darstellung der Hazard Ratio für die kardiovaskuläre Mortalität für die kontinuierlichen Messwerte des Peguero-Lo Presti Index sowie für Peguero-Lo Presti mit Original Cut-off-Werten ( $\geq 2,3$  mV für Frauen und  $\geq 2,8$  mV für Männer) sowie Cut-off von 4 mV.

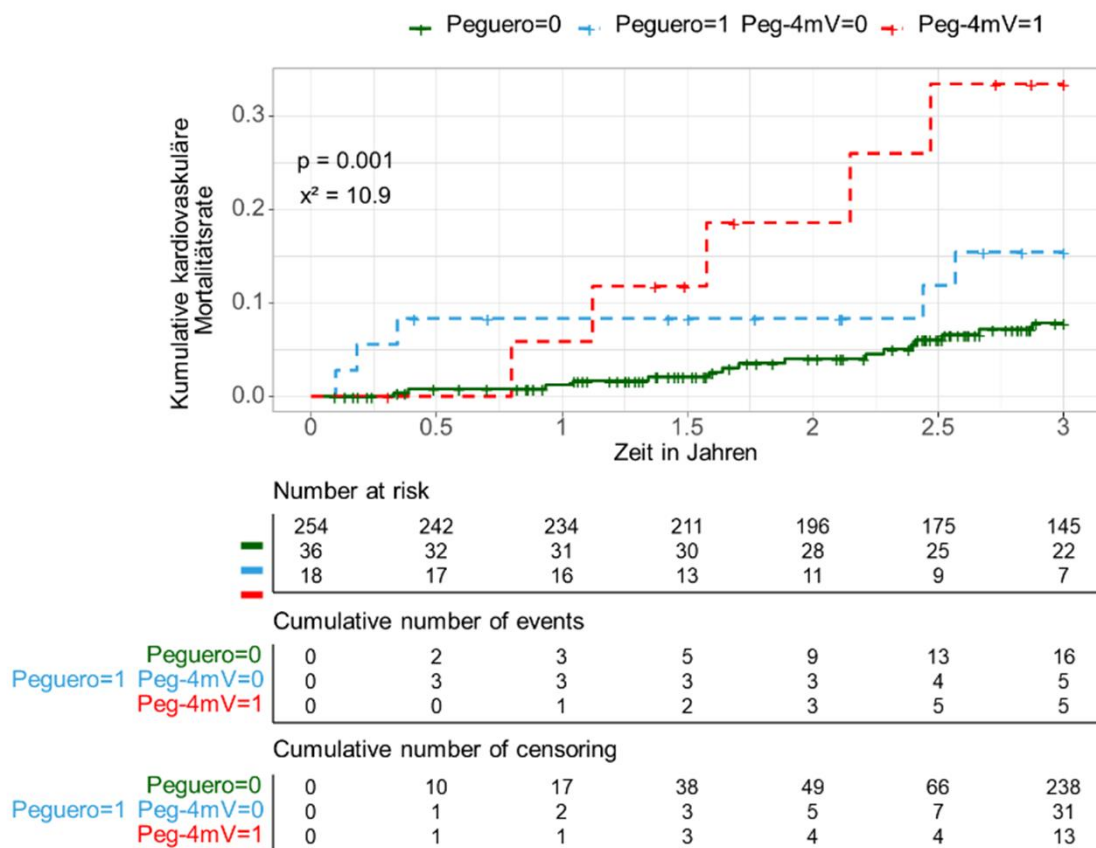


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Analyse für die kumulative Inzidenz von kardiovaskulären Todesfällen für Patienten mit EKG-LVH nach Peguero-Lo Presti mit Cut-off 4 mV (rote gestrichelte Linie), mit Peguero-Lo Presti Original ohne Werte >4 mV (blaue gestrichelte Linie) und für die restlichen Patienten (grüne durchgezogene Linie). Außerdem Darstellung der Number at risk, cumulative number of events und cumulative number of censoring sowie des p-Wertes des Logrank-Tests (Peg-4mV vs restliche Patienten) und X<sup>2</sup>. Die Kreuze entlang der kumulativen kardiovaskulären Mortalitätskurven stellen zensierte Ereignisse dar. Abkürzungen: Peg-4mV = Peguero-Lo Presti mit Cut-off 4 mV; Peguero = Peguero-Lo Presti Index mit üblichen Cut-off-Werten.

#### 4.10 Determinanten der EKG-LVH-Kriterien

Es wurde eine multivariable lineare Regression mit Rückwärtsselektion durchgeführt, um Faktoren zu identifizieren, die mit den Messwerten des Peguero-Lo Presti, Cornell-Index und Sokolow-Lyon-Index assoziiert sind.

Sowohl für den Peguero-Lo Presti Index ( $F(8,248) = 9,941$ ;  $p < 0,001$ ;  $R^2 = 0,243$ ) als auch für den Cornell-Index ( $F(9,247) = 6,992$ ;  $p < 0,001$ ;  $R^2 = 0,203$ ) und Sokolow-Lyon-Index ( $F(3,253) = 18,009$ ;  $p < 0,001$ ;  $R^2 = 0,176$ ) lieferte die multivariable lineare Regression Modelle welche einen signifikanten Anteil der Varianz der einzelnen EKG-LVH-Kriterien erklären können. Dies deutet an, dass die Regressionsmodelle ca. 24%, 20% bzw. 18% der Varianz der jeweiligen EKG-LVH-Kriterien erklären können. Determinanten der einzelnen EKG-LVH-Kriterien können Tabelle 14 entnommen werden.

Geschlecht, BMI, systolischer Blutdruck vor der Dialyse, Gesamtcholesterin, Z.n. Myokardinfarkt, LVH, pAVK und Raucherstatus waren sowohl beim Peguero-Lo Presti Index als auch beim Cornell-Index (relevante) Einflussfaktoren, welche im abschließenden Regressionsmodell verblieben. Einen negativen Regressionskoeffizienten wiesen weibliches Geschlecht, BMI und Gesamtcholesterin auf, die restlichen Parameter wiederum lieferten einen positiven Regressionskoeffizienten.

Im endgültigen Regressionsmodell des Cornell-Index verblieb außerdem das Alter mit einem positiven Regressionskoeffizienten.

Beim Sokolow-Lyon-Index hingegen verblieben nur Alter und BMI, je mit einem negativen Regressionskoeffizienten, sowie der systolische Blutdruck vor der Dialyse, mit einem positiven Regressionskoeffizienten, im endgültigen Regressionsmodell. Die meisten hier aufgeführten, in den abschließenden Regressionsmodellen verbleibenden Prädiktorvariablen (siehe auch Tabelle 14) trugen signifikant zur Prädiktion in den jeweiligen Modellen bei ( $p < 0,05$ ).

Tabelle 14: Multivariable lineare Regression mit Rückwärtselektion: Peguero-Lo Presti, Cornell- und Sokolow-Lyon-Index

Parameter	Peguero		Cornell		Sokolow	
	b (95%-KI)	P	b (95%-KI)	P	b (95%-KI)	P
<b>Konstante</b>	2,18 [1–3,36]	<0,001	0,76 [-0,3–1,81]	0,159	2,73 [1,8–3,66]	<0,001
<b>Alter</b>	-	-	0,01 [0–0,01]	0,044	-0,01 [-0,02–0]	0,002
<b>Geschlecht</b>	-0,22 [-0,47–0,03]	0,088	-0,29 [-0,49 – -0,08]	0,006	-	-
<b>BMI</b>	-0,05 [-0,07 – -0,03]	<0,001	-0,02 [-0,04 – -0,01]	0,009	-0,05 [-0,07 – -0,03]	<0,001
<b>Systolischer Blutdruck vor der Dialyse</b>	0,01 [0–0,01]	0,024	0,01 [0–0,01]	0,011	0,01 [0–0,01]	0,001
<b>Gesamtcholesterin (in mg/dl)</b>	-0,003 [-0,005–0]	0,041	-0,002 [-0,004–0]	0,057	-	-
<b>Z.n. Myokardinfarkt</b>	0,52 [0,2–0,83]	0,001	0,22 [-0,04–0,48]	0,09	-	-
<b>Linksventrikuläre Hypertrophie</b>	0,46 [0,2–0,72]	0,001	0,22 [0,01–0,43]	0,041	-	-
<b>pAVK</b>	0,14 [0,04–0,25]	0,007	0,11 [0,03–0,19]	0,011	-	-
<b>Raucherstatus</b>	0,29 [0,01–0,57]	0,043	0,36 [0,13–0,59]	0,002	-	-

$R^2$  (Peguero Modell) = 0,243;  $R^2$  (Cornell Modell) = 0,203;  $R^2$  (Sokolow Modell) = 0,176

**Für die multivariable lineare Regression mit Rückwärtselektion ausgewählte mögliche Prädiktoren:** Alter [Jahre], Geschlecht [1 = männlich, 2 = weiblich], BMI [kg/m<sup>2</sup>], Dauer der Dialysepflichtigkeit [Monate], Volumenentzug pro Session [l], Kt/V, Systolischer Blutdruck vor der Dialyse [mmHg], Gesamtcholesterin (in mg/dl), Calcium x Phosphat [mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>], Kreatinin [mg/dl], hsCRP [mg/l], (intaktes) Parathormon [pg/ml], Albumin im Serum [g/dl], Leukozyten [G/l], Diabetes mellitus, Z.n. Myokardinfarkt, linksventrikuläre Hypertrophie, Herzinsuffizienz, pAVK, koronare Herzerkrankung, zerebrovaskuläre Erkrankung, arterielle Hypertonie und Raucherstatus.

**Abkürzungen:** b = Regressionskoeffizient, KI = Konfidenzintervall, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, BMI = Body-Mass-Index, hsCRP = hochsensitives C-reaktives Protein

## 4.11 Vergleich der EKG-LVH-Kriterien vor und nach der Dialyse

Zum Vergleich der Unterschiede der EKG-LVH-Kriterien vor und nach der Dialyse erfolgte zusätzlich, wie oben bereits beschrieben, eine Messung an einem Messzeitpunkt vor der Dialyse (Messung 2) und einem nach der Dialyse (Messung 3).

Bei 255 Patienten war an den Messzeitpunkten vor und nach der Dialyse ein EKG-PDF-Export mit ausreichender Signalqualität vorhanden. Abbildung 33 zeigt die Verteilung der Messwerte der EKG-LVH-Parameter vor und nach der Dialyse in Form von Violin-Plots.

Wie auch zum Messzeitpunkt 1 waren Peguero-Lo Presti Index zu den Messzeitpunkten vor (HR = 2,94; 95%-KI:1,26–6,88;  $p = 0,013$ ) und nach (HR = 2,50; 95%-KI: 1,07–5,84;  $p = 0,035$ ) der Dialyse sowie Cornell-Index vor (HR = 4,05; 95%-KI: = 1,35–12,08;  $p = 0,012$ ) und nach (HR = 2,80; 95%-KI: 1,03–7,62;  $p = 0,043$ ) der Dialyse, nicht aber der Sokolow-Lyon-Index, nach Adjustierung auf den kardiovaskulären Mortalitätsrisiko-Score in der multivariablen Cox-Regression signifikant mit der kardiovaskulären Mortalität assoziiert. Die Ergebnisse des Vergleichs der EKG-LVH Kriterien vor und nach der Dialyse wurden zu einem großen Teil bereits in der Arbeit „Electrocardiographic parameters of left ventricular hypertrophy and prediction of mortality in hemodialysis patients“ veröffentlicht (Braunisch et al., 2021).

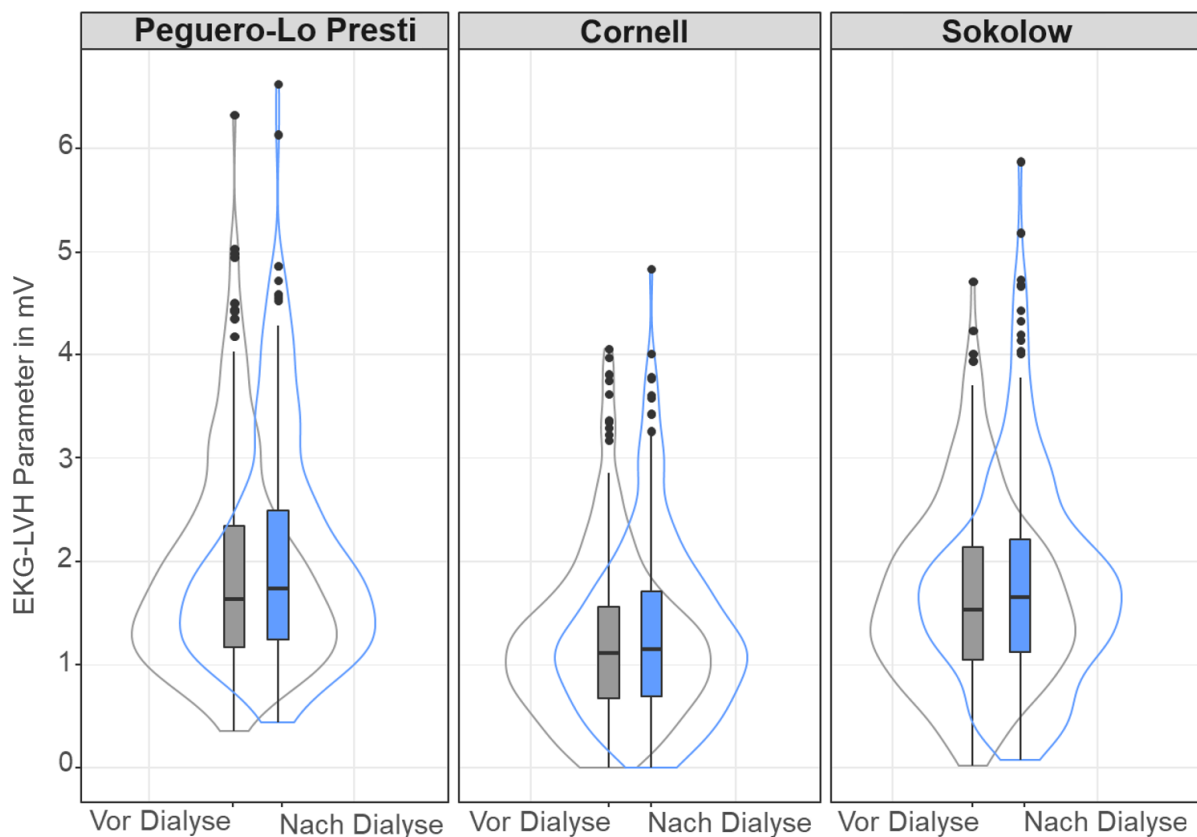


Abbildung 33: Violin-Plots der Messungen der EKG-LVH-Parameter vor (grau) und nach (blau) der Dialyse



### 4.11.1 Peguero-Lo Presti Index vor und nach der Dialyse

Der Median des Peguero-Lo Presti Index lag zum Messzeitpunkt vor der Dialyse (Messung 2) bei 1,63 mV (IQR 1,17–2,34 mV) und zum Messzeitpunkt nach der Dialyse (Messung 3) bei 1,74 mV (IQR 1,24–2,49 mV). Zum Vergleich der Messwerte zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten wurde ein Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Messwerte des Peguero-Lo Presti Index vor und nach der Dialyse ( $z = -5,17$ ,  $p < 0,001$ ,  $n = 255$ ). Die Effektstärke nach Cohen liegt bei  $r = 0,32$  und entspricht damit einem mittleren Effekt (Cohen, 1988).

Im Bland-Altman-Plot werden die Differenzen der Messwerte, zu den beiden Messzeitpunkten, in Abhängigkeit von den Mittelwerten beider Messungen aufgetragen (siehe Abbildung 34). Der Mittelwert der Differenzen  $\bar{d}$  betrug 0,13 mV ( $\pm 0,40$  mV). Die Messwerte zeigten sich also im Durchschnitt zum Messzeitpunkt nach der Dialyse (Messung 3) um 0,13 mV ( $\pm 0,40$  mV) größer als zum Messzeitpunkt vor der Dialyse (Messung 2). Lower und Upper Limit of Agreement beschreiben den Mittelwert der Differenz minus bzw. plus 1,96-mal die Standardabweichung der Differenz und können, ebenso wie die lineare Regressionsgerade, Abbildung 34 entnommen werden.

Zum Messzeitpunkt vor der Dialyse (Messung 2) erfüllten 50 Patienten (19,6%) die EKG-LVH-Kriterien nach Peguero-Lo Presti und zum Messzeitpunkt nach der Dialyse (Messung 3) 56 (21,9%) Patienten. Im McNemar-Test zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,15$ ). Abbildung 35 zeigt die zugehörige Kreuztabelle.

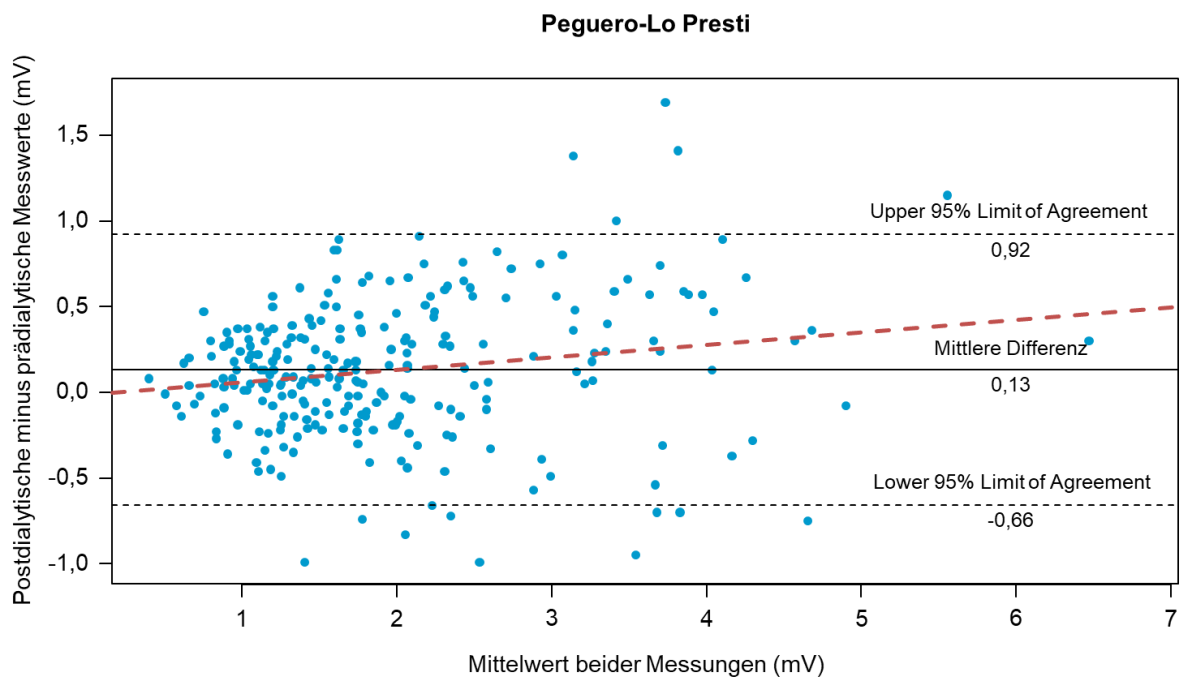


Abbildung 34: Bland-Altman-Plot - Peguero-Lo Presti Index: Auftragung der Differenzen der Messwerte nach (Messung 3) und vor (Messung 2) der Dialyse, in Abhängigkeit von den Mittelwerten beider Messungen. Außerdem Einzeichnung des Mittelwerts der Differenzen (schwarz), der Regressionsgerade (rot gestrichelt) sowie des Upper und Lower 95% Limit of Agreement (schwarz gestrichelt). Ähnliche Abbildung bereits veröffentlicht (Braunisch et al., 2021).

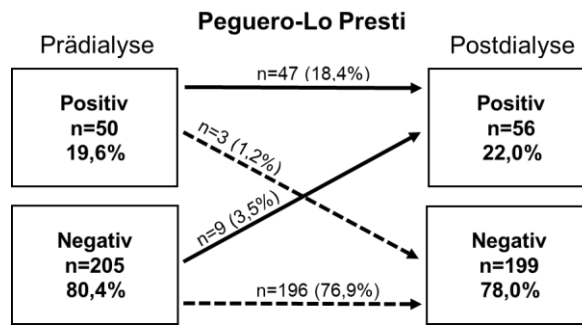


Abbildung 35: Kreuztabelle Peguero-Lo Presti Index mit Vergleich der Messzeitpunkte vor der Dialyse (Messung 2) und nach der Dialyse (Messung 3). Ähnliche Abbildung bereits veröffentlicht (Braunisch et al., 2021).

#### 4.11.2 Cornell-Index vor und nach der Dialyse

Der Median des Cornell-Index lag vor der Dialyse (Messung 2) bei 1,11 mV (IQR 0,67–1,56) und nach der Dialyse (Messung 3) bei 1,15 mV (IQR 0,70–1,71). Im Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Cornell-Voltage vor und nach der Dialyse ( $z = -4,27$ ,  $p < 0,001$ ,  $n = 255$ ). Die Effektstärke nach Cohen liegt bei  $r = 0,27$  und entspricht damit einem mittleren Effekt (Cohen, 1988).

Abbildung 36 zeigt den zugehörigen Bland-Altman-Plot mit Regressionsgerade und Upper sowie Lower Limit of Agreement. Der Mittelwert der Differenzen  $\bar{d}$  lag bei 0,08 mV ( $\pm 0,36$  mV). Die Messwerte zeigten sich dementsprechend im Durchschnitt nach der Dialyse (Messung 3) um 0,08 mV ( $\pm 0,36$  mV) größer als vor der Dialyse (Messung 2).

Zum Messzeitpunkt vor der Dialyse (Messung 2) erfüllten 17 Patienten (6,67%) die EKG-LVH-Kriterien nach Cornell und zum Messzeitpunkt nach der Dialyse (Messung 3) 24 (9,4%) Patienten. Im durchgeführten McNemar-Test zeigte sich ein statistisch knapp nicht signifikanter Unterschied ( $p = 0,07$ ). Abbildung 37 zeigt die entsprechende Kreuztabelle.

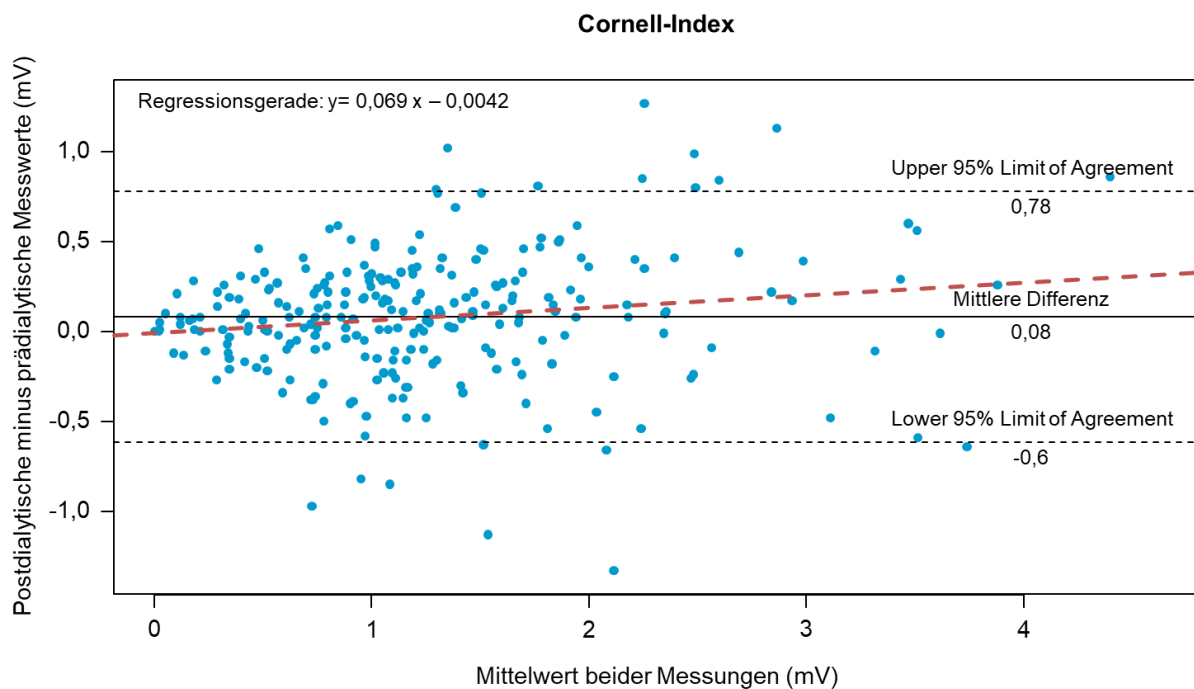


Abbildung 36: Bland-Altman-Plot - Cornell-Index: Auftragung der Differenzen der Messwerte nach (Messung 3) und vor (Messung 2) der Dialyse, in Abhängigkeit von den Mittelwerten beider Messungen. Außerdem Einzeichnung des Mittelwerts der Differenzen (schwarz), der Regressionsgerade (rot gestrichelt) sowie des Upper und Lower 95% Limit of Agreement (schwarz gestrichelt). Ähnliche Abbildung bereits veröffentlicht (Braunisch et al., 2021).

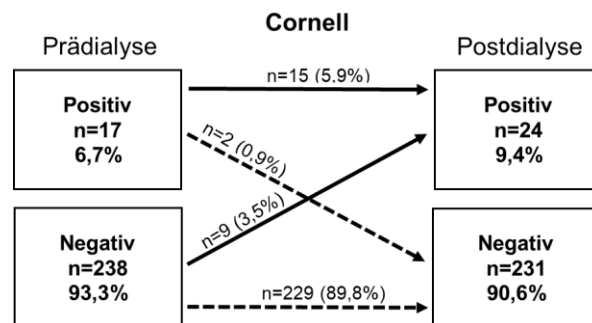


Abbildung 37: Kreuztabelle Cornell-Index mit Vergleich Messzeitpunkte vor (Messung 2) und nach der Dialyse (Messung 3). Ähnliche Abbildung bereits veröffentlicht (Braunisch et al., 2021).

#### 4.11.3 Sokolow-Lyon-Index vor und nach der Dialyse

Der Median des Sokolow-Lyon-Index lag zum Zeitpunkt vor der Dialyse (Messung 2) bei 1,53 mV (IQR 1,05– 2,14 mV) und nach der Dialyse (Messung 3) bei 1,65 mV (IQR 1,12– 2,21 mV).

Zum Vergleich der Messwerte zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten wurde ein Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Sokolow-Lyon-Voltage vor und nach der Dialyse ( $z = -4,87$ ,  $p < 0,001$ ,  $n = 255$ ).

Die Effektstärke nach Cohen liegt bei  $r = 0,30$  und entspricht damit einem mittleren Effekt (Cohen, 1988).

Der Mittelwert der Differenzen  $\bar{d}$ , welcher auch dem Bland-Altman-Plot in Abbildung 38 entnommen werden kann, lag bei  $0,12 \text{ mV}$  ( $\pm 0,41 \text{ mV}$ ). Die Messwerte zeigten sich dementsprechend im Durchschnitt zum Messzeitpunkt nach der Dialyse (Messung 3) um  $0,12 \text{ mV}$  ( $\pm 0,41 \text{ mV}$ ) größer als vor der Dialyse (Messung 2).

Zum Zeitpunkt vor der Dialyse (Messung 2) erfüllten 9 Patienten (3,5%) die EKG-LVH-Kriterien nach Sokolow und zum Zeitpunkt nach der Dialyse (Messung 3) 16 (6,3%) Patienten. Im durchgeführten McNemar-Test zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,039$ ). Abbildung 39 zeigt die entsprechende Kreuztabelle.

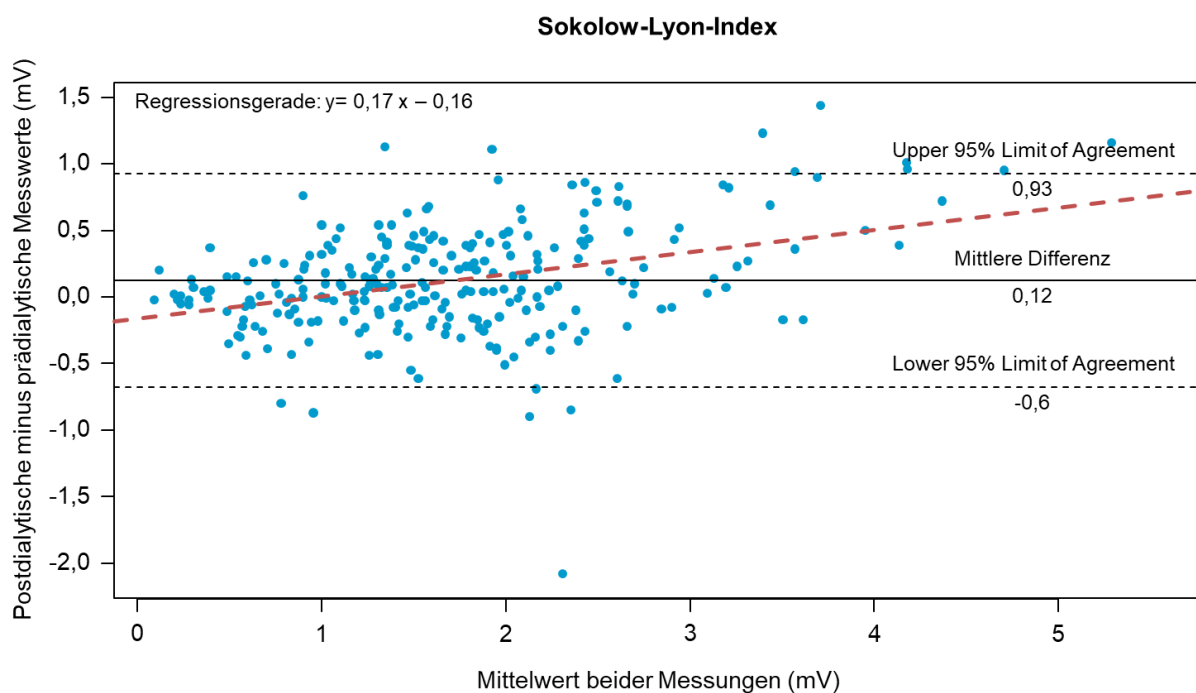


Abbildung 38: Bland-Altman-Plot - Sokolow-Lyon-Index: Auftragung der Differenzen der Messwerte nach (Messung 3) und vor (Messung 2) der Dialyse, in Abhängigkeit von den Mittelwerten beider Messungen. Außerdem Einzeichnung des Mittelwerts der Differenzen (schwarz), der Regressionsgerade (rot gestrichelt) sowie des Upper und Lower 95% Limit of Agreement (schwarz gestrichelt). Ähnliche Abbildung bereits veröffentlicht (Braunisch et al., 2021).

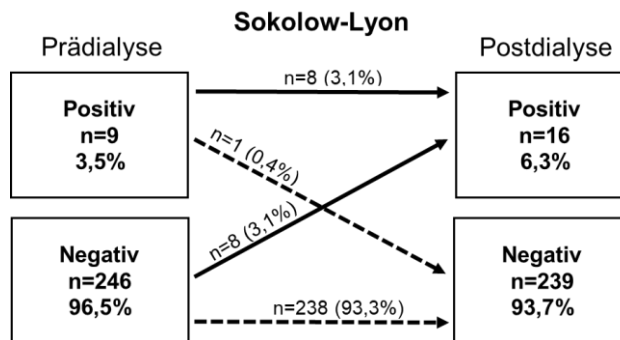


Abbildung 39: Kreuztabelle Sokolow-Lyon-Index mit Vergleich der Messzeitpunkte vor (Messung 2) und nach der Dialyse (Messung 3). Ähnliche Abbildung bereits veröffentlicht (Braunisch et al., 2021).

#### 4.12 Determinanten des Unterschieds der prä- und postdialytischen EKG-LVH-Messwerte

Zur Identifikation von Faktoren, welche den Unterschied der prä- und postdialytischen EKG-LVH-Messwerte erklären können, wurde die Differenz der prä- und postdialytischen Messwerte, das sogenannte Delta, betrachtet.

Sowohl für den Peguero-Lo Presti Index ( $F(5,204) = 8,130$ ;  $p < 0,001$ ;  $R^2 = 0,166$ ) als auch für den Cornell-Index ( $F(6,203) = 4,175$ ;  $p = 0,001$ ;  $R^2 = 0,110$ ) und Sokolow-Lyon-Index ( $F(2,207) = 3,972$ ;  $p = 0,020$ ;  $R^2 = 0,037$ ) lieferte die multivariable lineare Regression mit Rückwärtsselektion Modelle, welche einen Teil der Varianz der einzelnen Deltas der EKG-LVH-Kriterien erklären können.

Die relevantesten Determinanten des Deltas des Peguero-Lo Presti und Cornell-Index waren weibliches Geschlecht und dialyseassoziierte Faktoren wie Ultrafiltration während der Dialysebehandlung, Kt/V und Calcium-Phosphat-Produkt. Beim Delta des Cornell-Index war außerdem eine niedrigere Leukozytenzahl eine signifikante Determinante.

Bei Betrachtung des Delta des Sokolow-Lyon-Index wiederum verblieb nur das Kt/V als signifikante Prädiktorvariable. Die vollständigen Regressionsmodelle können Tabelle 15 entnommen werden.

Tabelle 15: Multivariable lineare Regression mit Rückwärtselektion der Deltas von Peguero-Lo Presti, Cornell- und Sokolow-Lyon-Index

Parameter	Delta Peguero-Lo Presti		Delta Cornell		Delta Sokolow-Lyon	
	b (95%-KI)	P	b (95%-KI)	P	b (95%-KI)	P
<b>Konstante</b>	-0,43 (-0,74 – -0,11)	0,008	-0,122 (-0,455–0,211)	0,471	-0,090 (-0,329 – 0,148)	0,455
<b>Weibliches Geschlecht</b>	-0,168 (-0,28 – -0,06)	0,002	-0,099 (-0,202–0,003)	0,058	-	-
<b>Ultrafiltration [l]</b>	0,049 (0,004–0,094)	0,034	0,038 (-0,006–0,081)	0,091	-	-
<b>Kt/V</b>	0,325 (0,172–0,479)	<0,001	0,159 (0,014–0,303)	0,032	0,183 (0,023–0,343)	0,026
<b>Calcium-Phosphat-Produkt [mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>]</b>	0,086 (0,041–0,132)	<0,001	0,051 (0,008–0,094)	0,019	-	-
<b>Kreatinin [mg/dl]</b>	-0,017 (-0,036–0,002)	0,071	-	-	-	-
<b>Leukozyten [G/l]</b>	-	-	-0,030 (-0,055–-0,005)	0,018	-	-
<b>Raucherstatus</b>	-	-	0,109 (-0,012–0,230)	0,077	-	-
<b>Parathormon [ng/ml]</b>	-	-	-	-	-0,170 (-0,368–0,027)	0,091

R<sup>2</sup> (Delta Peguero-Lo Presti) = 0,166

R<sup>2</sup> (Delta Cornell) = 0,110

R<sup>2</sup> (Delta Sokolow) = 0,037

**Für die multivariable lineare Regression mit Rückwärtselektion ausgewählte mögliche Prädiktoren:** Alter [Jahre], Geschlecht [1 = männlich, 2 = weiblich], BMI [kg/m<sup>2</sup>], Dauer der Dialysepflichtigkeit [Monate], Volumenentzug pro Session [l], Kt/V, systolischer Blutdruck vor der Dialyse [mmHg], Gesamtcholesterin (in mg/dl), Calcium x Phosphat [mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>], Kreatinin [mg/dl], hsCRP [mg/l], (intaktes) Parathormon [ng/ml], Albumin im Serum [g/dl], Leukozyten [G/l], Diabetes mellitus, Z.n. Myokardinfarkt, linksventrikuläre Hypertrophie, Herzinsuffizienz, pAVK, koronare Herzerkrankung, zerebrovaskuläre Erkrankung, arterielle Hypertonie und Raucherstatus.

**Abkürzungen:** b = Regressionskoeffizient, KI = Konfidenzintervall

## 5. Diskussion

Hauptziel dieser Arbeit war es die Assoziation der EKG-LVH-Kriterien Peguero-Lo Presti, Cornell- und Sokolow-Lyon-Index mit der kardiovaskulären Mortalität und Gesamtmortalität bei Dialysepatienten zu untersuchen. Außerdem wurde durch eine Messung vor und nach der Dialyse die Auswirkung der Hämodialyse auf die EKG-LVH-Kriterien betrachtet.

Im Patientenkollektiv dieser Arbeit waren sowohl der Peguero-Lo Presti Index mit üblichen Cut-off-Werten und mit Cut-off 4 mV als auch der Cornell-Index, nicht aber der Sokolow-Lyon Index, unabhängig von bekannten Risikofaktoren beim Hämodialysepatienten zum Messzeitpunkt 1 mit der kardiovaskulären Mortalität assoziiert.

In der univariaten Regressionsanalyse zeigten sich dagegen nur für Peguero-Lo Presti in mV und für Peguero-Lo Presti mit Cut-off-Wert 4 mV eine statistisch signifikante Assoziation mit der Gesamtmortalität, welche jedoch nach Adjustierung auf andere Risikofaktoren verloren ging. Beim Vergleich der prä- und postdialytischen EKG-Messungen zeigten sich im Mittel nach der Dialyse höhere Messwerte der EKG-LVH-Parameter als vor der Dialyse.

### 5.1 EKG-LVH beeinflussende Faktoren

Wie in Kapitel 1.7.2 beschrieben, ist die Sensitivität und Spezifität der EKG-LVH-Kriterien zur Diagnose einer anatomischen LVH eingeschränkt. In verschiedenen Studien zeigte sich eine geringe Sensitivität (6–65%) der EKG-LVH-Kriterien bei höherer Spezifität (ca. 57–100%) (Ricciardi et al., 2020; Snelder et al., 2020; Sparapani et al., 2019; Sun et al., 2018). Die Prävalenz der anatomischen LVH war in zahlreichen Studien höher als die der EKG-LVH (siehe Kapitel 1.7.1), was sich, trotz unvollständiger Dokumentation der anatomischen LVH auch im Patientenkollektiv dieser Arbeit zeigte (Agarwal & Light, 2011; Covic et al., 2013). Ein Grund hierfür ist, dass es verschiedene Faktoren neben der LVH gibt welche die EKG-LVH-Kriterien beeinflussen.

Viele Betrachtungen zu den EKG-LVH-Kriterien beruhen auf der Annahme, dass eine vergrößerte linksventrikuläre Masse ein stärkeres elektrisches Feld und damit vergrößerte QRS-Amplituden generiert, ohne dabei die veränderten elektrischen Eigenschaften des Myokards bei Hypertrophie und anderen Erkrankungen ausreichend zu berücksichtigen. Das EKG-Signal und dementsprechend die EKG-LVH-Parameter werden jedoch durch eine Vielzahl weiterer Faktoren beeinflusst (siehe Tabelle 16) und auch die LVH ist oft mit weiteren strukturellen Veränderungen neben der Hypertrophie assoziiert, die das EKG auf unterschiedliche Art und Weise beeinflussen können (Ljuba Bacharova & Estes, 2017; Ljuba Bacharova et al., 2014). Die anatomischen Charakteristika des Herzens sind dementsprechend nicht die einzigen Bestimmungsfaktoren von QRS-Form und Höhe. Verschiedene klinische Situationen und Grunderkrankungen können zur Entstehung der

gleichen bzw. ähnlicher Veränderungen der elektrischen Eigenschaften des Herzens und des Körpers beitragen (Ljuba Bacharova et al., 2014).

Im Patientenkollektiv dieser Studie waren bei Patienten mit positiven EKG-LVH-Kriterien neben der LVH auch weitere insbesondere kardiovaskuläre Komorbiditäten häufiger vertreten. Bei Patienten mit positivem Peguero-Lo Presti Index waren die Komorbiditäten LVH, Z.n. Myokardinfarkt, Hypertension häufiger dokumentiert und es zeigte sich eine höhere Punktzahl beim modifizierten CCI. Bei Patienten mit positiven EKG-LVH-Kriterien nach Cornell-Index waren die Komorbiditäten KHK, Herzklappenerkrankungen und Z.n. Myokardinfarkt signifikant häufiger vertreten. In der multivariablen linearen Regression mit Rückwärtselektion waren neben LVH und Z.n. Myokardinfarkt außerdem systolischer Blutdruck vor der Dialyse, pAVK und Raucherstatus positiv mit Peguero-Lo Presti und Cornell-Index assoziiert. Dies deckt sich mit anderen Studien, in welchen kardiovaskuläre Komorbiditäten bei Patienten mit positiven EKG-LVH-Kriterien ebenfalls vermehrt vertreten waren (Agarwal & Light, 2011; Antikainen et al., 2003). Auch hier zeigt sich, dass es sich bei den Patienten mit positiven EKG-LVH-Kriterien um ein kardiovaskuläres Risikokollektiv handelt.

Neben dem strukturellen Remodelling werden die EKG-LVH-Parameter auch durch elektrisches Remodelling beeinflusst. Elektrisches Remodelling beschreibt komplexe Veränderungen der aktiven und passiven elektrischen Eigenschaften und der Leitungseigenschaften des Myokards unter anderem durch Veränderung von kardialer Mikrostruktur, Ionenkanälen, Energiemetabolismus oder Genexpression und ist unter anderem mit Arrhythmien assoziiert (Ljuba Bacharova, 2007). Elektrisches Remodelling wird begünstigt durch interstitielle Fibrose, Hypertrophie, Ischämie, Inflammation und Apoptose, Faktoren, die bei Dialysepatienten überproportional häufig vorkommen (Ljuba Bacharova & Estes, 2017; Glassock et al., 2009; Stenvinkel et al., 2008). Die Leitungsgeschwindigkeit des Herzens hat beispielsweise einen großen Einfluss auf den QRS-Komplex und es zeigen sich bei Beeinträchtigung dieser sowie bei veränderter interzellulärer Kopplung, auch bei normaler Herzgrößenkonfiguration, eine Reihe an für EKG-LVH typischen Veränderungen, wie erhöhte QRS-Amplituden (Ljuba Bacharova, 2014; L. Bacharova, Szathmary, Kovalcik, & Mateasik, 2010). Kardiale Erregungsausbreitung und -bildung werden unter anderem beeinflusst durch Areale elektrisch inaktiven Gewebes, diffuse oder lokalisierte Verlangsamung der Erregungsausbreitungsgeschwindigkeit, Blockbilder sowie Ersatzaktivität von niedrigeren Schrittmacherzentren des Herzens, aber auch durch chemische und bioelektrische Einflüsse wie Veränderung von Transmittersubstanzen, Remodelling von Gap junctions und Veränderungen des Elektrolytstatus und nicht allein durch die Hypertrophie der Myokardzellen im Rahmen der LVH (Ljuba Bacharova et al., 2011; Ljuba Bacharova et al., 2014).

Es gibt dementsprechend auch Fälle, bei welchen es trotz erhöhter linksventrikulärer Masse



zu niedrigen EKG-Amplituden kommt. Myokardiale Fibrose beispielsweise kann die Voltage der EKG-Amplituden dämpfen (Maanja et al., 2017; Peguero et al., 2017). Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, wie in unserem Patientenkollektiv, zeigt sich eine vermehrte diffuse interzelluläre Myokardfibrose, die nur bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und nicht bei Patienten mit ähnlichen Blutdruckwerten ohne Nierenerkrankung beobachtet werden kann (Glassock et al., 2009; G. Mall, Huther, Schneider, Lundin, & Ritz, 1990). Diffuse myokardiale Fibrose kann die EKG-Manifestationen vergrößerter linksventrikulärer Masse verschleiern, was wiederum eine Erklärung für die limitierte Sensitivität der EKG-LVH-Kriterien zur alleinigen Detektion erhöhter linksventrikulärer Masse darstellt und die geringere Prävalenz der EKG-LVH-Parameter im Vergleich zur anatomischen LVH im Patientenkollektiv dieser Arbeit, sowie in weiteren Studien bei Dialysepatienten, erklären kann (Covic et al., 2013; Maanja et al., 2017; Peguero et al., 2017).

Auch Alter, Körpergewicht, Körperhabitus, Geschlecht und ethnische Herkunft beeinflussen die EKG-LVH-Kriterien unter anderem durch Beeinflussung der Leitungseigenschaften des Körpers (Clark & Macfarlane, 2017; Hancock et al., 2009; Levy, Labib, et al., 1990; Muiesan et al., 2017). Wie auch im Patientenkollektiv dieser Arbeit war in zahlreichen Studien ein höherer BMI mit einer niedrigeren EKG-LVH-Voltage assoziiert (Cuspidi et al., 2015; Jingi, Noubiap, Kamdem, & Kingue, 2014; Peter M. Okin, Roman, Devereux, & Kligfield, 1996; Rautaharju et al., 1996). Bei Patienten mit positivem Cornell-Index, positivem Peguero-Lo Presti Index oder positivem Sokolow-Lyon-Index war der BMI im Patientenkollektiv dieser Arbeit signifikant niedriger als bei den restlichen Patienten und auch in der multivariablen linearen Regression mit Rückwärtsselektion zeigte sich beim BMI ein negativer Regressionskoeffizient.

In der multivariablen linearen Regression mit Rückwärtsselektion war außerdem das Patientenalter mit höheren Werten des Cornell-Index und Sokolow-Lyon-Index assoziiert. Dies steht im Einklang mit anderen Studien, weshalb teilweise BMI und altersadjustierte EKG-LVH-Kriterien vorgeschlagen werden (Clark & Macfarlane, 2017; Snelder et al., 2020).

Bei weiblichen Patienten zeigten sich, wie in weiteren Studien, niedrigere Messwerte der EKG-LVH-Parameter im Vergleich zu den männlichen Patienten (Levy, Labib, et al., 1990). Dem wird, zumindest beim Peguero-Lo Presti und Cornell-Index, bereits durch unterschiedliche Cut-off-Werte für Männer und Frauen Rechnung getragen.

Neben den anatomischen, strukturellen und elektrischen Eigenschaften des Herzens und des Körpers gibt es insbesondere auch temporäre Einflussfaktoren wie Hydratationstatus, Elektrolytveränderungen, Elektrodenpositionierung, Körperposition/-haltung, Atemabhängigkeit und Variabilität der EKG-Amplituden welche die EKG-LVH-Kriterien beeinflussen (L. Bacharova et al., 2011; Farb, Devereux, & Kligfield, 1990). Die EKG-Voltage kann sich hierbei

von Tag zu Tag auch beim gleichen Patienten signifikant unterscheiden (Farb et al., 1990). Insbesondere bei Dialysepatienten können diese temporären Einflussfaktoren zu relevanten Veränderungen der EKG-LVH-Parameter führen (siehe Kapitel 5.2). Zusammenfassend spiegeln die EKG-LVH-Kriterien nicht allein die anatomische LVH wieder sondern vielmehr ein Zusammenspiel aller in Tabelle 16 genannten und weiterer Faktoren (Ljuba Bacharova et al., 2011). Viele dieser Faktoren treten bei Dialysepatienten vermehrt auf.

Tabelle 16: EKG-LVH beeinflussende Faktoren

Anatomische und strukturelle Faktoren	Veränderungen elektrischer (Leitungs-)Eigenschaften
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Linksventrikuläre und rechtsventrikuläre Masse</u></li> <li>• Form der Hypertrophie (konzentrisch/ dilatativ/ asymmetrisch)</li> <li>• <u>Kardiomyopathien</u></li> <li>• <u>Myokardfibrose</u></li> <li>• Myokardnarben</li> <li>• Weitere Veränderungen der kardialen Mikrostruktur und des Interstitiums (z.B. bei Amyloidose)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Elektrische Leitungseigenschaften des Herzens</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diffuse oder lokalisierte Veränderung der Erregungsausbreitungsgeschwindigkeit (elektr. Inaktives Gewebe, Schenkelblockbilder)</li> <li>• Vermehrte Aktivität bzw. Ersatzaktivität von sekundären Schrittmacherzentren</li> </ul> </li> <li>• <u>Elektrische Leitungseigenschaften des Körpers</u></li> <li>• <u>Chemische und bioelektrische Veränderungen</u></li> <li>• <u>Elektrolytveränderungen</u></li> </ul>
Temporäre Einflussfaktoren	Weitere Faktoren
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Hydratationsstatus</u></li> <li>• Körperposition</li> <li>• Elektrodenposition</li> <li>• <u>kurzfristige Elektrolytveränderungen</u></li> <li>• <u>Aktivität von Sympathikus und Parasympathikus sowie weitere neurohumorale Effekte</u></li> <li>• Herzfrequenz</li> </ul>	<p><b>Klinische Faktoren:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BMI</li> <li>• Brustwandkonfiguration und Körperhabitus</li> <li>• Alter</li> <li>• Ethnische Zugehörigkeit</li> <li>• Geschlecht</li> </ul> <p><b>Weitere Erkrankungen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Perikarderguss</u></li> <li>• Hypertonie, Diabetes, KHK, Vitien und Z.n. Myokardinfarkt</li> <li>• Lungenpathologien und pulmonale Hypertonie</li> <li>• Weitere</li> </ul>

**Bei Dialysepatienten vermehrt vorkommende Faktoren unterstrichen**

**Quellen:** Al-Naamani et al., 2008; Ljuba Bacharova et al., 2011; L. Bacharova et al., 2011; Ljuba Bacharova, Schocken, Estes, & Strauss, 2014; L. Bacharova, Szathmary, Kovalcik, & Mateasik, 2010; Bruch et al., 2001; Casale et al., 1985; Edison, Yano, Hoshida, & Kario, 2015; Farb, Devereux, & Kligfield, 1990; Hill, 2012; Kannel, Gordon, Castelli, & Margolis, 1970; Lee, Marantz, Devereux, Kligfield, & Alderman, 1992; Maanja, 2020; Maanja et al., 2017; Macfarlane, Clark, & Cleland, 2017; Momiyama, Mitamura, & Kimura, 1994; Norman Jr & Levy, 1996; Okin et al., 2006; Dimitris Poulidakos, Banerjee, & Malik, 2013; D. Poulidakos & Malik, 2016; Rapezzi et al., 2009; Rautaharju et al., 1996; Siegel & Roberts, 1982; Surawicz, 2000; Wachtell et al., 2000; Wakimoto et al., 2000; Ye, Sun, Zhou, Wu, & Sun, 2020; Zhou, Calhoun, & Rautaharju, 1994

## 5.2 EKG-Veränderungen im Verlauf der Dialyse

Flüssigkeits- und Elektrolytveränderungen beeinflussen das EKG-Signal. Die Interpretation des EKGs ist dementsprechend von dem Abstand der Aufzeichnung zur Hämodialysebehandlung abhängig (D. Poulidakos & Malik, 2016). Mit zunehmendem Verlust der renalen Ausscheidungskapazität kann im interdialytischen Intervall eine Überwässerung entstehen. Während der Dialyse werden dem Körper dann häufig überschüssiges Wasser, Elektrolyte,

und weitere harnpflichtige Substanzen, die sich seit der vorherigen Dialyse angesammelt haben, relativ rasch entzogen (D. Poulikakos & Malik, 2016). Die Elektrolytverschiebungen können je nach Gradienten zwischen Blut und Dialysat bidirektional sein. Da Kalium bei Nierengesunden zu 90% renal eliminiert wird muss dieses bei HD-Patienten über die Dialyse entzogen werden (D. Poulikakos & Malik, 2016). Während der Dialyse kommt es dementsprechend zu EKG-Veränderungen, die durch das Ausmaß des Flüssigkeitsentzugs und die daraus resultierende Impedanzänderung sowie durch Ausmaß und Richtung der Elektrolytverschiebungen, allen voran vermutlich von Kalium und Calcium beeinflusst werden (D. Poulikakos & Malik, 2016). Zur Evaluierung des Einflusses der Dialyse auf die EKG-LVH-Kriterien erfolgten in dieser Arbeit, zusätzlich zur Messung 1, Messungen vor und nach der Dialyse. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der kontinuierlichen Messwerte der EKG-LVH-Kriterien in mV vor und nach der Dialyse, wobei sich nach der Dialyse bei allen drei Parametern ein höherer Median als vor der Dialyse zeigte. Nach der Dialyse erfüllten bei Verwendung des Peguero-Lo Presti (56 vs 50;  $p = 0,15$ ), Cornell- (24 vs 17;  $p = 0,07$ ) oder Sokolow-Lyon-Index (16 vs 9;  $p = 0,039$ ) jeweils mehr Patienten die entsprechenden EKG-LVH-Kriterien als vor der Dialyse, wobei sich nur beim Sokolow-Lyon-Index ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte. EKGs nach Dialyse wiesen dementsprechend, übereinstimmend mit anderen Studien, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit Zeichen von EKG-LVH auf als vor der Dialyse (D. Poulikakos & Malik, 2016).

Zu einer Zunahme der Amplituden während der Dialyse kommt es insbesondere dadurch, dass der Flüssigkeitsentzug die elektrische Leitfähigkeit verändert (D. Poulikakos & Malik, 2016). Hinweise hierauf gibt es auch in dieser Arbeit, in welcher eine höhere Ultrafiltration während der Dialysebehandlung, neben weiteren dialyseassoziierten Faktoren wie Kt/V und Calcium-Phosphat-Produkt, mit postdialytisch höheren Messwerten von Peguero-Lo Presti und Cornell-Index assoziiert war. Determinanten der Unterschiede der prä- und postdialytischen Messwerte der EKG-LVH-Parameter Peguero-Lo Presti und Cornell-Index waren außerdem das weibliche Geschlecht und beim Cornell-Index zusätzlich die Leukozytenzahl.

Aus den genannten Gründen sollten die EKGs unter Berücksichtigung des Abstands zur Dialyse sowie des Elektrolyt- und Volumenstatus betrachtet werden. Es erscheint sinnvoll in Zukunft, zur besseren Vergleichbarkeit, die EKG-LVH-Parameter an einem Zeitpunkt mit definiertem Abstand zur Dialyse zu messen. Weitere Studien müssen zeigen welcher Zeitpunkt sich hierfür am besten eignet, es erscheint jedoch naheliegend einen Zeitpunkt nach der Dialyse zu wählen, da sich hier die höchsten QRS-Amplituden zeigten und durch den Flüssigkeitsentzug Effekte einer Hypervolämie weniger ausgeprägt sind.

### 5.3 Bedeutung der EKG-LVH Kriterien

Traditionell lag der Fokus der EKG-LVH-Kriterien auf der Erkennung einer anatomischen LVH und der Erzielung einer möglichst hohen Übereinstimmung mit bildgebenden Verfahren. Es zeigte sich jedoch immer wieder, dass der Grad der Übereinstimmung begrenzt ist (Ljuba Bacharova et al., 2014). Insgesamt lässt sich sagen, dass die Korrelation zwischen EKG- und Echo-LVH eingeschränkt ist (Covic et al., 2013). Die EKG-LVH-Kriterien sind aufgrund ihrer niedrigen Sensitivität nicht zum Ausschluss einer LVH geeignet (Pewsner et al., 2007). Bisher hat sich keines der 35 etabliertesten EKG-LVH-Kriterien als überlegen herausgestellt, wobei alle eine geringe Sensitivität bei gewisser Spezifität aufweisen (Ljuba Bacharova & Estes, 2017). Es zeigen sich allerdings vielversprechende Ergebnisse bzgl. der Anwendung der EKG-LVH-Kriterien zur kardiovaskulären Risikoprädiktion (siehe Kapitel 1.7.3-1.7.5) (Afify et al., 2018; Ha et al., 2018; K. Porthan et al., 2019). Ein entsprechendes Ergebnis findet sich auch in der vorliegenden Arbeit, in welcher sowohl der Peguero-Lo Presti Index als auch der Cornell-Index signifikant mit der kardiovaskulären Mortalität assoziiert waren. Auffällig war hierbei die analog zu den Ergebnissen von K. Porthan et al. (2019), große Überschneidung von Peguero-Lo Presti und Cornell-Index, wobei der Peguero-Lo Presti Index mehr Patienten mit EKG-LVH identifizierte.

Beeinflusst werden die EKG-LVH-Kriterien sowohl durch anatomische als auch durch elektrophysiologische Eigenschaften des Körpers und des Herzens sowie durch weitere Faktoren (siehe Kapitel 5.1) (L. Bacharova et al., 2010; D. Poulikakos & Malik, 2016). In einigen Studien zeigt sich ein, auch nach Adjustierung auf die linksventrikuläre Masse bzw. Echo-LVH, unabhängiger Einfluss der EKG-LVH auf die kardiovaskuläre Mortalität (Ljuba Bacharova et al., 2014; W. B. Kannel, 2000; Narayanan et al., 2014; Sundstrom et al., 2001). EKG-LVH kann dementsprechend, auch wenn eigentlich keine LVH vorliegt, ein Hinweis auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko sein. Dies lässt sich möglicherweise durch die unterschiedlichen Einflüsse von anatomischem und elektrischem Remodelling auf Echo- und EKG-LVH erklären (Narayanan et al., 2014). Ljuba Bacharova et al. (2014) schlagen daher vor, das EKG vor allem für die Betrachtung des „elektrischen Status“ des Herzens zu verwenden und die daraus erhaltenen Informationen als komplementär und nicht konkurrierend zu bildgebenden Verfahren zu sehen (Ljuba Bacharova & Estes, 2017; Ljuba Bacharova et al., 2014). Die EKG-LVH-Kriterien können dementsprechend als unabhängige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse betrachtet werden (Aro & Chugh, 2016; Ljuba Bacharova et al., 2015; Narayanan et al., 2014).

## **5.4 Computerbasierte automatisierte EKG-Auswertung**

Parallel zur manuellen Messung in dieser Arbeit erfolgte außerdem im Rahmen der Diplomarbeit von Contawe (2017) eine automatisierte Messung der EKG-LVH-Kriterien mit Hilfe des AIT ECGsolver Algorithmus sowie eines für die Berechnung der LVH-Kriterien entwickelten Algorithmus. Hierbei zeigte sich insgesamt eine gute Übereinstimmung der manuellen und automatisierten Messergebnisse (Contawe, 2017).

Die automatisierte EKG-Auswertung ermöglicht eine für den Untersucher und behandelnden Arzt zeitsparende Ermittlung der EKG-LVH-Kriterien und kann deren Integration in den klinischen Alltag fördern und vereinfachen. Außerdem kann durch eine automatisierte Auswertung eine erhöhte Reproduzierbarkeit der Ergebnisse sowie eine, durch Mittelung der Messungen über mehrere Herzschläge hinweg, geringere Abhängigkeit von der Auswahl und Variabilität der Einzelschläge erreicht werden.

## **5.5 Klinische Implikationen und mögliche therapeutische Konsequenzen**

In dieser Arbeit zeigte sich eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei Dialysepatienten mit positivem Peguero-Lo Presti oder Cornell-Index.

In verschiedenen Studien zeigte sich zudem eine Reduktion der Mortalität bei Rückbildung der EKG-LVH-Kriterien und ein schlechteres Outcome bei Entwicklung einer EKG-LVH (Ljuba Bacharova et al., 2011; Fagard et al., 2004; Mathew et al., 2001; P. M. Okin et al., 2004; Salles et al., 2010).

Wichtig ist nun die Frage welche therapeutischen Konsequenzen bei positiven EKG-LVH-Parametern zur Senkung des kardiovaskulären Risikos der betroffenen Patienten getroffen werden können.

Es wurde gezeigt, dass bei Patienten mit Bluthochdruck die Regression der EKG-LVH mit einer geringeren Inzidenz an kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität einhergeht und dass antihypertensive Therapie insbesondere mit AT1-Blockern oder ACE-Hemmern und in geringerem Ausmaß auch  $\beta$ -Blocker zu einer solchen Abnahme führen können (Bang, Devereux, & Okin, 2014). Der positive Effekt von AT1-Blockern und ACE-Hemmern ist hierbei unabhängig von der Blutdruckreduktion (Mathew et al., 2001). Dies lässt sich möglicherweise unter anderem durch die Hemmung profibrotischer sowie Hypertrophie fördernder Effekte des RAAS-Systems erklären (Sadoshima & Izumo, 1993). Inwiefern diese bei Nicht-Dialysepatienten erhobenen Studienergebnisse auch auf HD-Patienten übertragbar sind, ist unklar. Es gibt außerdem bereits Empfehlungen für den frühzeitigen Einsatz von RAAS-inhibitoren bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren wie beispielsweise arterieller Hypertonie oder Proteinurie (Foti et al., 2021;

Inrig, 2010; Wheeler & Becker, 2013; Williams et al., 2018; X. Xie et al., 2016). Im Patientenkollektiv dieser Arbeit erhielten 61% der Patienten einen ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorantagonisten, wobei Patienten mit positiven EKG-LVH-Parametern bereits häufiger ein Medikament aus einer dieser beiden Medikamentengruppen erhielten als die restlichen Patienten.

Andere Arbeiten berichten von einem Rückgang der EKG-LVH-Zeichen bei Korrektur von Klappenstenosen (Ljuba Bacharova & Estes, 2017; Bang et al., 2014). Insgesamt ist die Anzahl an Studien zu therapeutischen Optionen bei EKG-LVH bei Nierengesunden und besonders bei Patienten mit chronischer und terminaler Niereninsuffizienz jedoch begrenzt.

Naheliegende Therapieoptionen bei positiver EKG-LVH sind außerdem therapeutische Maßnahmen, welche einen positiven Effekt auf die anatomische LVH haben. Mögliche Ansätze in der Therapie und Prävention der anatomischen LVH bei Dialysepatienten sind neben oben genannten Maßnahmen das Flüssigkeitsmanagement mit strenger Kontrolle des extra- und intrazellulären Volumens, die Natriumrestriktion sowie die Optimierung des Calcium-Phosphat-Haushaltes (Di Lullo et al., 2015; Glassock et al., 2009). Häufigere oder verlängerte Dialyseregime können ebenfalls eine Reduzierung der LVH zur Folge haben (Chertow et al., 2010; Glassock et al., 2009; McCullough, Chan, Weinhandl, Burkart, & Bakris, 2016) und auch eine Nierentransplantation reduziert die LVH und urämische Kardiomyopathie nachhaltig (Glassock et al., 2009; Zolty, Hynes, & Vittorio, 2008). Günstig auf die LVH scheint sich außerdem die Korrektur schwerer Anämien (Hb <10g/dl) mit einer Anhebung des Hämoglobins auf <12g/dl auszuwirken (Chen, Tarng, Lee, Wu, & Chen, 2008; Eckardt et al., 2009; Parfrey, Lauve, Latremouille-Viau, & Lefebvre, 2009; Rigatto et al., 2003).

Ein weiterer diskutierter Ansatz in der Therapie und Prävention der Herzinsuffizienz und LVH ist der (niedrigdosierte) Einsatz von nicht-steroidalen selektiven Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonisten auch bei ausgewählten Dialysepatienten, was jedoch mit der vermehrten Gefahr von lebensbedrohlichen Hyperkaliämien in diesem Patientenkollektiv einhergeht und weiterer größerer Studien bedarf (Bakris et al., 2020; Barrera-Chimal, Girerd, & Jaisser, 2019; Lin, Zhang, Zhang, & Lin, 2016; Quach et al., 2016). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz ohne chronische Nierenerkrankung ist der Einsatz von Mineralkortikoid-Rezeptor Antagonisten bereits verbreitet und es zeigen sich positive Effekte auf die LVH (B. Pitt et al., 2003). Erhöhte Fibroblast Growth Factor 23 Spiegel begünstigen die LVH bei Dialysepatienten insbesondere durch die Aktivierung des Fibroblast Growth Factor Receptor 4 (FGFR4) (Faul et al., 2011; Grabner et al., 2015). Ein weiterer Therapieansatz ist dementsprechend die (direkte) Modulation des FGF23/FGFR4 Stoffwechsels, hierzu gibt es allerdings bisher nur experimentelle Ansätze (Grabner et al., 2017). Ob diese Therapieoptionen auch für die Reduktion oder Progressionsverzögerung der EKG-LVH sowie des Electrical-Remodelling geeignet sind muss somit noch in weiteren Studien untersucht werden.

Ein ICD zur Prävention des plötzlichen Herztods scheint bei Dialysepatienten dagegen bisher weniger geeignet. Denn in einigen Studien konnte kein positiver Effekt auf plötzlichen Herztod oder Gesamtmortalität nachgewiesen werden, bei außerdem hoher Komplikationsrate (Jukema et al., 2019; Kaplan & Passman, 2019). Möglicherweise wären bei Dialysepatienten jedoch auch andere Kriterien zur Selektion der Patienten welche von einer ICD Implantation profitieren würden von Nöten (Dimitris Poulikakos et al., 2013).

Da es sich bei den Dialysepatienten mit EKG-LVH um ein kardiovaskuläres Risikokollektiv handelt erscheint insbesondere ein engmaschigeres klinisches Monitoring bei positiven EKG-LVH-Kriterien nach Peguero-Lo Presti oder Cornell-Index sinnvoll.

## 6. Limitationen

Es gilt die Limitationen dieser Arbeit zu beachten. Einige Patienten der ISAR-Studie mussten aufgrund einer unzureichenden EKG-Aufzeichnungsqualität und weiterer Faktoren ausgeschlossen werden. Die eingeschlossenen Patienten wiesen weniger Komorbiditäten auf und waren im Mittel jünger (siehe Tabelle 18 im Anhang). Dies erschwert aufgrund der Selektion eine Übertragung auf alle Dialysepatienten der Studie. Die begrenzte Anzahl an EKGs mit ausreichender Aufzeichnungsqualität ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass es sich um ein schwer krankes Patientenkollektiv mit hoher Gebrechlichkeit handelt, was die Qualität von Aufzeichnungen und die Bereitschaft zur Einwilligung in diese reduzieren kann. Außerdem zeigte sich eine geringe Fallzahl insbesondere Sokolow-Lyon positiver Patienten. Es wurde keine Herzechokardiografie zur Bestimmung der Echo-LVH durchgeführt. Ebenso wenig standen Ergebnisse anderer Untersuchungsmodalitäten, wie z.B. MRT, CT, Röntgen-Untersuchungen oder Obduktionsergebnisse zur Bestimmung der LVH zur Verfügung. Daher lässt sich keine Aussage über den Zusammenhang von EKG-LVH, Echo-LVH oder anatomischer LVH treffen. Der Fokus dieser Arbeit lag jedoch nicht in der Bestimmung der LVH sondern auf der Etablierung von Risikofaktoren in einem Kollektiv mit einer hohen kardiovaskulären Morbidität und Mortalität.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit ist die Beschränkung auf drei EKG-LVH-Kriterien, obwohl eine Vielzahl weiterer EKG-LVH-Kriterien existieren, welche in dieser Arbeit nicht betrachtet wurden. Insbesondere bei den etablierten Parametern Cornell- und Sokolow-Lyon Index handelt es sich jedoch um sehr weit verbreitete Kriterien und der Peguero-Lo Presti Index erhielt als relativ neues EKG-LVH-Kriterium zuletzt vermehrt Aufmerksamkeit.

Eine weitere Einschränkung ist die Variabilität der EKG-Amplituden aufgrund temporärer Faktoren wie unter anderem unterschiedlicher Elektrodenpositionierung, Körperposition, Bewegungen des Patienten oder unterschiedlicher Abstände zur Dialysebehandlung. Dies kann die Reproduzierbarkeit der EKG-LVH-Kriterien beeinträchtigen (Peguero et al., 2017). Diesem Problem wurde in dieser Arbeit dadurch Rechnung getragen, dass neben einer Messung zu einem beliebigen Zeitpunkt zusätzlich jeweils eine Messung vor und nach der Dialyse erfolgte, wobei zu den definierten prä- und postdialytischen Messzeitpunkten nur eine reduzierte Anzahl an Patienten-EKGs zur Verfügung stand.

Die Modelle der multivariablen linearen Regression mit Rückwärtsselektion, mit Betrachtung der Determinanten der EKG-LVH-Parameter sowie der Unterschiede zwischen prä- und postdialytischen Messwerten, lieferten nur niedrige  $R^2$  Werte, weshalb diese nur als grobe Orientierung gesehen werden können.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit war die begrenzte Anzahl an kardiovaskulären Todesereignissen. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen wurden mehrere multivariate Modelle berechnet und spezifische, für Dialysepatienten validierte Komorbiditätenindizes



verwendet. Hierbei zeigte sich eine unabhängige kardiovaskuläre Risikoprädiktion des Cornell-Index und insbesondere des Peguero-Lo Presti Index.

## 7. Zusammenfassung

Kardiovaskuläre Ursachen sind die Haupttodesursachen bei Dialysepatienten und in diesem Patientenkollektiv deutlich häufiger als in der Normalbevölkerung. Daher ist es von großer Bedeutung, die kardiovaskuläre Risikostratifizierung in diesem Patientenkollektiv zu verbessern. Hierbei bietet es sich an, auf bereits vorhandene, einfach zugängliche und kosteneffektive Untersuchungsmethoden zurückzugreifen.

Hauptziel dieser Arbeit war es, die Assoziation der EKG-LVH-Kriterien Sokolow-Lyon, Cornell und Peguero-Lo Presti Index mit der kardiovaskulären Mortalität und Gesamtmortalität bei Dialysepatienten zu untersuchen. Bisher ist die Anzahl an Studien, welche den Zusammenhang der EKG-LVH-Kriterien, insbesondere des Peguero-Lo Presti Index, mit der kardiovaskulären Mortalität bei Dialysepatienten beschreiben, eingeschränkt.

Im Rahmen der ISAR ("rISK strATification in end stage Renal disease") Studie wurden zwischen April 2010 und Januar 2014 519 Patienten aus 17 Dialysezentren aus München und Umgebung eingeschlossen, wovon nach Beachtung weiterer Ausschlusskriterien 308 Patienten zur Auswertung der EKG-LVH-Parameter zur Verfügung standen.

Es lagen zahlreiche kardiovaskuläre und nicht kardiovaskuläre Komorbiditäten in diesem Risikokollektiv vor. In einem Follow-up-Zeitraum von 3 Jahren verstarben insgesamt 76 Patienten, 34% davon an kardiovaskulären, 34% an infektiösen und 32% an anderen oder unbekanntem Todesursachen. Die Kriterien des Peguero-Lo Presti Index wurden von 54, die des Cornell-Index von 22 und die des Sokolow-Lyon-Index von 14 Patienten erfüllt.

Die Prävalenz der Echo-LVH war in zahlreichen Studien höher als die der EKG-LVH (siehe Kapitel 1.7.1) (Agarwal & Light, 2011; Covic et al., 2013). Passend hierzu zeigte sich auch in dieser Arbeit eine geringere Prävalenz der EKG-LVH (ca. 20%) im Vergleich zur aus anderen Studien bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bekannten Prävalenz der Echo-LVH (60-90%) (Di Lullo et al., 2015; Foley et al., 1995; Park et al., 2012). Ein Grund hierfür ist, dass es verschiedene Faktoren neben der linksventrikulären Masse gibt, welche die EKG-LVH-Kriterien beeinflussen. Im Patientenkollektiv dieser Arbeit waren zu Studienbeginn in der multivariablen linearen Regression insbesondere der systolische Blutdruck vor der Dialyse, der Raucherstatus und die kardiovaskulären Komorbiditäten Z.n. Myokardinfarkt, LVH und pAVK positiv mit Peguero-Lo Presti und Cornell-Index assoziiert, wohingegen weibliches Geschlecht, BMI und Gesamtcholesterin eine negative Assoziation aufwiesen.

Der Einfluss verschiedener Faktoren neben der linksventrikulären Masse ist auch eine mögliche Erklärung für die eingeschränkte Sensitivität und Spezifität der EKG-LVH-Kriterien in der Bestimmung der LVH. Es zeigten sich allerdings vielversprechende Ergebnisse bzgl. der Anwendung der EKG-LVH-Kriterien zur kardiovaskulären Risikoprädiktion (siehe auch Kapitel 1.7.3-1.7.5) (Afify et al., 2018; Ha et al., 2018; K. Porthan et al., 2019). In einigen Studien war die EKG-LVH, auch nach Adjustierung auf die linksventrikuläre Masse, mit der

kardiovaskulären Mortalität assoziiert (Ljuba Bacharova et al., 2014; W. B. Kannel, 2000; Narayanan et al., 2014; Sundstrom et al., 2001).

Im Patientenkollektiv dieser Arbeit zeigte sich in der univariaten Regressionsanalyse nur für die kontinuierlichen Werte des Peguero-Lo Presti Index sowie für den Peguero-Lo Presti Index mit Cut-off 4 mV eine Assoziation mit der Gesamtmortalität, welche nach Adjustierung auf weitere Risikofaktoren jedoch verloren ging.

Bei der Betrachtung der kardiovaskulären Mortalität dagegen zeichnete sich ein anderes Bild. Sowohl der Peguero-Lo Presti Index mit den üblichen Cut-off-Werten (Modell 2: HR = 2,81; 95%-KI: 1,27–6,18;  $p = 0,011$ ) und mit Cut-off 4 mV (Modell 2: HR = 3,94; 95%-KI: 1,46–10,66;  $p = 0,007$ ) als auch der Cornell-Index (Modell 2: HR = 3,53; 95%-KI: 1,32–9,43;  $p = 0,012$ ), nicht aber der Sokolow-Lyon-Index waren auch nach Adjustierung auf verschiedene Risikomodelle signifikant mit der kardiovaskulären Mortalität assoziiert.

Bei Verwendung des Cut-off-Werts von 4 mV beim Peguero-Lo Presti Index zeigte sich zwar eine höhere Hazard Ratio, allerdings wurden im Vergleich zu den normalen Cut-off-Werten auch nur halb so viele Patienten, welche im Studienverlauf an einer kardiovaskulären Todesursache verstarben, identifiziert. Ein höherer Cut-off-Wert zur kardiovaskulären Risikoprädiktion ist bei Dialysepatienten, wegen niedrigerer EKG-Amplituden aufgrund von Hypervolämie und diffuser interstitieller Fibrose, möglicherweise weniger geeignet (Fuenmayor, Vasquez, Fuenmayor, Winterdaal, & Rodriguez, 1993; Maanja et al., 2017). Auffällig war die große Überschneidung von Peguero-Lo Presti und Cornell-Index. 91% der Patienten mit positivem Cornell-Index erfüllten auch die Kriterien des Peguero-Lo Presti Index und auch die kontinuierlichen Messwerte dieser beiden EKG-LVH-Kriterien zeigten eine starke Korrelation, wobei der Peguero-Lo Presti Index mehr Patienten mit EKG-LVH identifizierte. Die Überschneidungen mit dem Sokolow-Lyon-Index hingegen waren geringer. Insgesamt zeigte sich ein deutlich schlechteres Abschneiden des Sokolow-Lyon Index gegenüber den anderen beiden EKG-LVH-Kriterien in der kardiovaskulären Risikoprädiktion bei dem aus Hämodialysepatienten bestehendem Patientenkollektiv dieser Arbeit.

Zur Evaluierung des Einflusses der Dialyse auf die EKG-LVH-Kriterien erfolgten zusätzlich Messungen vor und nach der Dialyse. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der kontinuierlichen Messwerte der EKG-LVH-Kriterien in mV vor und nach der Dialyse, wobei der Median aller drei Parameter postdialytisch höher war. Nach der Dialyse erfüllten passend hierzu bei Verwendung des Peguero-Lo Presti, Cornell- oder Sokolow-Lyon-Index jeweils mehr Patienten die entsprechenden EKG-LVH-Kriterien als vor der Dialyse, wobei sich nur beim Sokolow-Lyon-Index ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte.

Eine höhere Ultrafiltration während der Dialysebehandlung war neben weiteren dialyseassoziierten Faktoren wie Kt/V und Calcium-Phosphat-Produkt mit postdialytisch höheren Messwerten von Peguero-Lo Presti und Cornell-Index assoziiert.

Zusammenfassend zeigte sich in dieser Arbeit eine Assoziation von Peguero-Lo Presti und Cornell-Index mit der kardiovaskulären Mortalität bei Dialysepatienten sowie eine Beeinflussung der EKG-LVH-Parameter durch weitere Faktoren neben der linksventrikulären Masse. Eine, nach Adjustierung auf weitere Risikofaktoren fortbestehende, Assoziation zur Gesamtmortalität konnte nicht nachgewiesen werden.

## 8. Ausblick

Wie in Kapitel 5.1 und 5.2 geschildert, gibt es eine Reihe von temporären Einflussfaktoren, welche die EKG-LVH-Kriterien vorübergehend beeinflussen. Hier erscheint es wichtig in Zukunft einen möglichst günstigen und einheitlichen Messzeitpunkt sowie möglichst einheitliche Messbedingungen zur Bestimmung der EKG-LVH-Kriterien, insbesondere bei Dialysepatienten, festzulegen, um die Reproduzierbarkeit der Mess- und Studienergebnisse zu verbessern und den Einfluss temporärer Einflussfaktoren zu minimieren. Eine Messung nach der Dialyse erscheint sinnvoll, da hier mehr Patienten mit EKG-LVH identifiziert werden können und der Einfluss des Volumenstatus geringer ist. Alternativ könnte eine automatisierte Auswertung der EKG-LVH-Kriterien über mehrere Stunden den Einfluss dieser vorübergehenden Faktoren begrenzen, die Reproduzierbarkeit erhöhen und somit verlässlichere Informationen liefern. Insgesamt zeigte sich im Patientenkollektiv der ISAR-Studie eine sehr gute Übereinstimmung zwischen manuellen und automatisierten Messergebnissen, was außerdem die Implementierung der EKG-LVH-Kriterien in den klinischen Alltag erleichtern kann (Contawe, 2017). Für die Zukunft sollten weitere Studien durchgeführt werden, welche die Unterschiede und Zusammenhänge zwischen EKG-LVH und anatomischer LVH erklären sowie den Ursprung und die pathophysiologischen Prozesse der EKG Veränderungen und die Gründe für die erhöhte Mortalität genauer untersuchen (Ljuba Bacharova et al., 2014).

In dieser Arbeit waren Peguero-Lo Presti Index und Cornell-Index, nicht aber der Sokolow-Lyon-Index auch nach Adjustierung auf verschiedene Risikomodelle signifikant mit der kardiovaskulären Mortalität assoziiert. Es scheint sinnvoll, die beiden EKG-LVH-Kriterien ergänzend zu weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren zu verwenden, beispielsweise durch Integration in ein multivariablen Modell zur kardiovaskulären Risikoprädiktion, um die Identifikation von Hochrisikopatienten zu verbessern. Hierbei sollten die EKG-LVH-Kriterien am ehesten komplementär und nicht konkurrierend zu den bildgebenden Verfahren gesehen werden (Ljuba Bacharova et al., 2014). Des Weiteren gilt es in Zukunft, weitere Studien zu Therapiemöglichkeiten bei EKG-LVH sowie hierdurch erreichbare Verbesserungen des kardiovaskulären Risikos durchzuführen. Denn in verschiedenen Studien zeigte sich eine Reduktion der Mortalität bei Rückbildung der EKG-LVH-Kriterien (Ljuba Bacharova et al., 2011; Fagard et al., 2004; Mathew et al., 2001; P. M. Okin et al., 2004).

Eine EKG Untersuchung wird bei Dialysepatienten nach KDOQI bei Dialysebeginn und im Anschluss mindestens einmal pro Jahr empfohlen und sollte dementsprechend bei sehr vielen Patienten routinemäßig zu Verfügung stehen (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, 2005). Peguero-Lo Presti und Cornell-Index können dabei helfen, die hier enthaltenen Informationen möglichst effektiv und vollständig zu nutzen und die kardiovaskuläre Risikoprädiktion bei Dialysepatienten zu verbessern.

## Anhang

### Basisdatenvergleich Gesamtmortalität

Parameter	Gesamtgruppe (n = 308)	Gesamtmortalität		P
		Nein (n = 232)	Ja (n = 76)	
<b>Basisdaten und dialysespezifische Parameter</b>				
Alter [Jahre]	64 ± 15	61 ± 15	74 ± 11	<0,001
Geschlecht [männlich]	202 (66%)	153 (66%)	49 (64%)	0,81
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	25,1 [23–29]	25,3 [23–29]	24,3 [23–28]	0,36
Follow-up [Tage]	1095 [769–1095]	1095 [1064–1095]	554,5 [384–802]	<0,001
Dauer der Dialysepflichtigkeit [Monate]	44,5 [23–76]	45 [25–78]	41,5 [16–72]	0,09
Ultrafiltrationsrate [ml/h]	486 ± 254	492 ± 244	469 ± 284	0,66
Volumenzug pro Session [l]	1,69 ± 1,11	1,74 ± 1,07	1,54 ± 1,21	0,19
Kt/V	1,44 ± 0,38	1,47 ± 0,38	1,36 ± 0,39	0,010
Dialysedauer pro Session [h]	4,42 ± 0,67	4,49 ± 0,72	4,21 ± 0,42	0,004
Systolischer Blutdruck [mmHg]	136 ± 22	136 ± 21	135 ± 26	0,44
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	74 ± 14	75 ± 14	71 ± 16	0,07
<b>EKG-LVH-Kriterien</b>				
Peguro-Lo Presti [kategorial]	54 (18%)	37 (16%)	17 (22%)	0,20
Cornell [kategorial]	22 (7%)	14 (6%)	8 (11%)	0,19
Sokolow [kategorial]	14 (5%)	13 (6%)	1 (1%)	0,12
Peguro-Lo-Presti [mV]	1,92 ± 1,05	1,85 ± 0,98	2,14 ± 1,21	0,08
Cornell [mV]	1,26 ± 0,82	1,22 ± 0,77	1,4 ± 0,96	0,12
Sokolow [mV]	1,73 ± 0,9	1,77 ± 0,9	1,62 ± 0,9	0,24
<b>Komorbiditäten</b>				
CV-Mortalitätsrisiko-Score [-11 bis 39]	9,7 ± 6,6	8,2 ± 6,0	14,4 ± 5,9	<0,001
modifizierter CCI [0 bis 21]	3 [1–6]	2 [0–4]	6 [4–8]	<0,001
Diabetes mellitus	112 (36%)	74 (32%)	38 (50%)	0,004
Z.n. Myokardinfarkt	57 (19%)	30 (13%)	27 (36%)	<0,001
Gefäßkrankungen	161 (52%)	100 (43%)	61 (80%)	<0,001
Linksventrikuläre Hypertrophie	83 (27%)	63 (27%)	20 (26%)	0,89
Herzinsuffizienz	44 (14%)	21 (9%)	23 (30%)	<0,001
Herzklappenerkrankung	59 (19%)	37 (16%)	22 (29%)	0,012
pAVK	62 (20%)	34 (15%)	28 (37%)	<0,001
Arterielle Hypertonie	288 (94%)	218 (94%)	70 (92%)	0,57
COPD	30 (10%)	18 (8%)	12 (16%)	0,040
Koronare Herzerkrankung	95 (31%)	58 (25%)	37 (49%)	<0,001
Krebserkrankung	73 (24%)	38 (16%)	35 (46%)	<0,001
Zerebrovaskuläre Erkrankung	42 (14%)	29 (13%)	13 (17%)	0,31
Vorhofkatheter	16 (5%)	5 (2%)	11 (14%)	<0,001
Raucherstatus [jemals]	73 (24%)	60 (26%)	13 (17%)	0,13
<b>Laborparameter</b>				
Phosphate [mmol/l]	1,74 ± 0,56	1,73 ± 0,48	1,78 ± 0,75	0,50
Gesamtserumcalcium [mmol/l]	2,27 ± 0,18	2,26 ± 0,19	2,31 ± 0,16	0,07
Calcium x Phosphat [mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> ]	3,95 ± 1,29	3,9 ± 1,1	4,1 ± 1,75	0,35
Kreatinin [mg/dl]	8,51 ± 2,84	9,04 ± 2,78	6,91 ± 2,41	<0,001
hsCRP [mg/l]	0,4 [0–1]	0,4 [0–1]	0,6 [0–1]	0,002
Albumin im Serum [g/dl]	3,99 ± 0,41	4,05 ± 0,39	3,81 ± 0,41	<0,001
Blut-Harnstoff-Stickstoff [mg/dl]	61,2 ± 16,67	63,01 ± 15,92	55,7 ± 17,79	0,001
(intaktes) Parathormon [pg/ml]	234,6 [123–404]	261,6 [136–407]	171,1 [91–390]	0,05
Leukozyten [G/l]	7,05 ± 2,08	6,95 ± 2	7,38 ± 2,29	0,11
Hämoglobin im Serum [g/dl]	11,8 ± 1,15	11,85 ± 1,08	11,63 ± 1,35	0,18
Gesamtcholesterin [mg/dl]	174,5 [148–205]	178 [154–206]	169 [138–202]	0,13
Interleukin 6 [pg/ml]	8,6 [5–16]	7,6 [4–12]	13,6 [9–23]	0,014
<b>Medikation</b>				
Antihypertensive Medikation	276 (90%)	205 (88%)	71 (93%)	0,21
ACE-Hemmer	118 (38%)	85 (37%)	33 (43%)	0,29
AT1-Rezeptorantagonisten	72 (23%)	57 (25%)	15 (20%)	0,39
Calciumkanalblocker	126 (41%)	103 (44%)	23 (30%)	0,03
Vasodilatoren	41 (13%)	27 (12%)	14 (18%)	0,13
β-Blocker	192 (62%)	148 (64%)	44 (58%)	0,36
Diuretika	185 (60%)	130 (56%)	55 (72%)	0,012
Andere	308 (100%)	35 (15%)	12 (16%)	0,88
Antikoagulation (oral)	42 (14%)	17 (7%)	25 (34%)	<0,001
Statin	111 (36%)	85 (37%)	26 (35%)	0,80

Tabelle 17 Basisdaten der verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten

## Basisdaten der ein- und ausgeschlossenen Patienten

Parameter	Gesamtgruppe (n = 519)	Ausgeschlossene Patienten (n = 211)	Eingeschlossene Patienten (n = 308)	P
<b>Basisdaten und dialysespezifische Parameter</b>				
Alter [Jahre]	65 ± 15	67 ± 15	64 ± 15	0,06
Geschlecht [männlich]	358 (69%)	156 (74%)	202 (66%)	0,043
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	25,2 [23–29]	25,3 [23–29]	25,1 [23–29]	0,54
Follow-up [Tage]	1095 [726–1095]	1095 [680–1095]	1095 [769–1095]	0,21
Dauer der Dialysepflichtigkeit [Monate]	43 [22–79]	41 [21–82]	44,5 [23–76]	0,86
Ultrafiltrationsrate [ml/h]	496 ± 262	510 ± 274	486 ± 254	0,40
Volumenzug pro Session [l]	1,78 ± 1,21	1,9 ± 1,33	1,69 ± 1,11	0,05
Kt/V	1,47 ± 0,37	1,51 ± 0,34	1,44 ± 0,38	0,025
Dialysedauer pro Session [h]	4,44 ± 0,66	4,48 ± 0,63	4,42 ± 0,67	0,025
Systolischer Blutdruck [mmHg]	135 ± 22	132 ± 22	136 ± 22	0,16
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	72 ± 15	70 ± 16	74 ± 14	0,012
<b>Komorbiditäten</b>				
CV-Mortalitätsrisiko-Score [-11 bis 39]	10,4 ± 6,5	11,4 ± 6,3	9,7 ± 6,6	0,005
modifizierter CCI [0 bis 21]	3 [1–6]	4 [2–7]	3 [1–6]	<0,001
Diabetes mellitus	209 (40%)	97 (46%)	112 (36%)	0,028
Z.n. Myokardinfarkt	103 (20%)	46 (22%)	57 (19%)	0,36
Gefäßkrankungen	302 (58%)	141 (67%)	161 (52%)	<0,001
Linksventrikuläre Hypertrophie	152 (29%)	69 (33%)	83 (27%)	0,16
Herzinsuffizienz	99 (19%)	55 (26%)	44 (14%)	<0,001
Herzklappenerkrankung	117 (23%)	58 (27%)	59 (19%)	0,026
pAVK	123 (24%)	61 (29%)	62 (20%)	0,021
Arterielle Hypertonie	489 (94%)	201 (95%)	288 (94%)	0,40
COPD	57 (11%)	27 (13%)	30 (10%)	0,27
Koronare Herzerkrankung	187 (36%)	92 (44%)	95 (31%)	<0,001
Krebserkrankung	107 (21%)	34 (16%)	73 (24%)	0,036
Zerebrovaskuläre Erkrankung	85 (16%)	43 (20%)	42 (14%)	0,041
Vorhofkatheter	38 (7%)	22 (10%)	16 (5%)	0,025
Raucherstatus [jemals]	118 (23%)	45 (25%)	73 (24%)	0,78
<b>Laborparameter</b>				
Phosphate [mmol/l]	1,74 ± 0,53	1,73 ± 0,48	1,74 ± 0,56	0,88
Gesamtserumcalcium [mmol/l]	2,27 ± 0,19	2,26 ± 0,21	2,27 ± 0,18	0,47
Calcium x Phosphat [mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> ]	3,94 ± 1,23	3,92 ± 1,14	3,95 ± 1,29	0,79
Kreatinin [mg/dl]	8,44 ± 2,77	8,34 ± 2,65	8,51 ± 2,84	0,49
hsCRP [mg/l]	0,4 [0–1]	0,5 [0–1]	0,4 [0–1]	0,12
Albumin im Serum [g/dl]	3,97 ± 0,41	3,95 ± 0,42	3,99 ± 0,41	0,16
Blut-Harnstoff-Stickstoff [mg/dl]	61,19 ± 16,69	61,18 ± 16,76	61,2 ± 16,67	0,99
(intaktes) Parathormon [pg/ml]	220,3 [109–387]	196,2 [99–348]	234,6 [123–404]	0,10
Leukozyten [G/l]	6,96 ± 2,2	6,82 ± 2,36	7,05 ± 2,08	0,23
Hämoglobin im Serum [g/dl]	11,76 ± 1,19	11,7 ± 1,25	11,8 ± 1,15	0,36
Gesamtcholesterin [mg/dl]	174 [145–204]	173 [141–202]	174,5 [148–205]	0,36
Interleukin 6 [pg/ml]	9,1 [5–16]	10,7 [6–18]	8,6 [5–16]	0,69
<b>Medikation</b>				
Antihypertensive Medikation	471 (91%)	195 (92%)	276 (90%)	0,28
ACE-Hemmer	193 (37%)	75 (36%)	118 (38%)	0,55
AT1-Rezeptorantagonisten	121 (23%)	49 (23%)	72 (23%)	0,99
Calciumkanalblocker	209 (40%)	83 (40%)	126 (41%)	0,75
Vasodilatoren	68 (13%)	27 (13%)	41 (13%)	0,88
β-Blocker	343 (66%)	151 (72%)	192 (62%)	0,024
Diuretika	320 (62%)	135 (64%)	185 (60%)	0,33
Andere	91 (18%)	44 (21%)	47 (15%)	0,09
Antikoagulation (oral)	83 (16%)	41 (20%)	42 (14%)	0,048
Statin	196 (38%)	85 (40%)	111 (36%)	0,35

Tabelle 18: Basisdaten der ein- und ausgeschlossenen Patienten

## **Vorveröffentlichung**

Einige der hier dargestellten Ergebnisse wurden im „Journal of Nephrology“ unter dem Titel „Electrocardiographic parameters of left ventricular hypertrophy and prediction of mortality in hemodialysis patients“ im Mai 2021 publiziert, wobei in dieser Veröffentlichung zur Überlebenszeitanalyse andere Messzeitpunkte herangezogen wurden und teilweise andere Adjustierungsmodelle verwendet wurden (Braunisch et al., 2021).

Auch unter Verwendung dieser Messzeitpunkte und Adjustierungsmodelle waren der Peguero-Lo Presti Index sowie die kontinuierlichen Werte des Cornell-Index in der multivariablen Cox-Regression mit der kardiovaskulären Mortalität assoziiert (Braunisch et al., 2021).

Autoren dieser Veröffentlichung:

Matthias C. Braunisch, Peter Gundel, Stanislas Werfel, Christopher C. Mayer, Axel Bauer, Bernhard Haller, Roman Günthner, Georg Lorenz, Susanne Angermann, Julia Matschkal, Carolin Schaller, Christopher Holzmann-Littig, Stephan Kemmner, Johannes Mann, Axel Krieter, Lutz Renders, Siegfried Wassertheurer, Georg Schmidt, Uwe Heemann, Marek Malik & Christoph Schmaderer



## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater, Herrn PD. Dr. Christoph Schmaderer für die Überlassung des Promotionsthemas und die engagierte, freundliche und stets hilfsbereite Unterstützung während dieser Arbeit.

Besonders danken möchte ich außerdem Herrn Dr. Matthias Braunisch und Prof. Dr. Axel Bauer für die exzellente Betreuung während der Durchführung der Promotion.

Mein besonderer Dank gilt zudem allen Mitarbeitern und Doktoranden der Abteilung für Nephrologie des Klinikums rechts der Isar, die an der ISAR-Studie mitgewirkt haben.

Ferner danke ich allen Mitarbeitern der teilnehmenden Dialysezentren, die die ISAR-Studie unterstützt haben und insbesondere den Patienten, die durch Ihre Teilnahme an dieser Studie diese Arbeit erst ermöglicht haben.

Ebenfalls danken möchte ich DI Dr. Christopher Mayer, Mag. Dr. Siegfried Wassertheurer und Corina Contawe vom Austrian Institute of Technology für die Unterstützung bei der Erstellung der EKG-PDF Exporte und für die Durchführung der automatisierten EKG-Auswertung und PD Dr. Bernhard Haller für die Unterstützung bei Fragen zur statistischen Auswertung.

Darüber hinaus gilt mein Dank vor allem auch meiner Familie, die mir durch die Unterstützung während des Studiums, im Rahmen der Promotion und darüber hinaus stets ein großer Rückhalt war.

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Dialysepatienten .....	8
Tabelle 2: Allgemeine Risikofaktoren für die Entstehung einer LVH in der Allgemeinbevölkerung und bei Dialysepatienten.....	11
Tabelle 3: Bei Dialysepatienten vermehrt auftretende LVH begünstigende Faktoren.....	11
Tabelle 4: Folgen der LVH.....	12
Tabelle 5: Aktuelle Studien zu Sensitivität und Spezifität der EKG-LVH-Kriterien in der Bestimmung der LVH. ....	18
Tabelle 6: Studien zu EKG-LVH-Kriterien und kardiovaskulären Ereignissen .....	19
Tabelle 7: Studien zu Peguero-Lo Presti Index und kardiovaskulärer sowie Gesamtmortalität .....	20
Tabelle 8: Studien zu EKG-LVH und Mortalität bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung.....	21
Tabelle 9: Berechnungsformeln der EKG-LVH-Kriterien .....	27
Tabelle 10: kardiovaskulärer Mortalitätsrisiko-Score (Anker et al., 2016).....	31
Tabelle 11: Berechnung des modifizierten Charlson-Komorbiditätsindex (Liu et al., 2010) ...	31
Tabelle 12: Basisdaten der Gesamtgruppe sowie Gruppenunterschiede zwischen an kardiovaskulären Todesursachen Verstorbenen und den restlichen Patienten. ....	35
Tabelle 13 Vergleich der Basisdaten der Patienten mit positiven und negativen EKG-LVH-Kriterien.....	41
Tabelle 14: Multivariable lineare Regression mit Rückwärtselektion: Peguero-Lo Presti, Cornell- und Sokolow-Lyon-Index.....	62
Tabelle 15: Multivariable lineare Regression mit Rückwärtselektion der Deltas von Peguero-Lo Presti, Cornell- und Sokolow-Lyon-Index.....	69
Tabelle 16: EKG-LVH beeinflussende Faktoren .....	73
Tabelle 17 Basisdaten der verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten.....	85
Tabelle 18: Basisdaten der ein- und ausgeschlossenen Patienten .....	86

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: EKG-Signal mit Beschriftung der einzelnen Amplituden und Strecken. Abbildung erstellt nach (Huppelsberg & Walter, 2013). .....	13
Abbildung 2: Erregungsausbreitung: Während der Kammererregung werden zunächst Teile des Ventrikelseptums erregt (Q-Zacke in II), im Anschluss zeigt der Summationsvektor zunächst Richtung Herzspitze (R-Zacke in II) und am Ende Richtung Herzbasis (S-Zacke in II) Quelle: Abbildung erstellt nach Vorbild S. E. Mulroney and Myers (2009) S. 106. ....	13
Abbildung 3: Cabrearakreis mit Darstellung der Extremitätenableitungen. Quelle: Abbildungen erstellt nach (Schmidt et al., 2011 S. 533).....	14
Abbildung 4: Schematischer Axialschnitt des Thorax mit Darstellung der Brustwandableitungen. Quelle: Abbildungen erstellt nach (Peguero et al., 2017) .....	14
Abbildung 5: EKG eines 60-jährigen männlichen Patienten (ID 196), dass die EKG-LVH-Kriterien nach Peguero-Lo-Presti (blau markiert) ( $S_D + SV_4 = 3,7$ mV [männliche Patienten $\geq 2,8$ mV]) erfüllt. Die Cornell-Kriterien (rot markiert) werden knapp nicht erfüllt ( $SV_3 + RaVL = 2,7$ mV [männliche Patienten $> 2,8$ mV]). Die Sokolow-Lyon-Kriterien (grün markiert) ( $SV_1 + RV_5$ oder $RV_6 = 1,3$ mV [männliche oder weibliche Patienten $> 3,5$ mV]) hingegen sind deutlich nicht erfüllt.....	27
Abbildung 6: EKG ohne EKG-LVH-Zeichen nach den Kriterien für Peguero-Lo Presti (blau markiert), Cornell- (rot markiert) oder Sokolow-Lyon-Index (grün markiert): EKG eines 74-jährigen männlichen Patienten (ID 403), dass keines der EKG-LVH-Kriterien nach Peguero-Lo Presti ( $S_D + SV_4 = 1,9$ mV [männliche Patienten $\geq 2,8$ mV]), Cornell ( $SV_3 + RaVL = 1,4$ mV [männliche Patienten $> 2,8$ mV]) oder Sokolow-Lyon ( $SV_1 + RV_5$ oder $RV_6 = 2,0$ mV [männliche oder weibliche Patienten $> 3,5$ mV]) erfüllt. ....	28
Abbildung 7: Studien-Flussdiagramm mit Übersicht über die Studienpopulation.....	32
Abbildung 8: Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz.....	33
Abbildung 9: Todesursachen .....	36
Abbildung 10: Kardiovaskuläre Todesursachen .....	37
Abbildung 11: Darstellung der Verteilung der Messzeitpunkte: Messung 1 erfolgte zu individuell verschiedenen Zeitpunkten, an welchen die meisten auswertbaren EKG Aufzeichnungen verfügbar waren (roter Boxplot). Messzeitpunkt 2 wurde 5 ( $\pm 5$ ) Minuten nach Aufzeichnungsbeginn und damit vor Dialysebeginn gewählt, Messung 3 wiederum erfolgte 1h ( $\pm 10$ min) nach Ende der Dialyse (rot gestrichelte Linien).....	43
Abbildung 12: Boxplot - EKG-LVH-Kriterien: Verteilung der Messwerte der EKG-LVH-Kriterien aller Patienten (blau), der Patienten, die an einer kardiovaskulären Ursache verstorben sind (rot) und der Patienten, die nicht an einer kardiovaskulären Ursache verstorben sind (grün). .....	44
Abbildung 13: Histogramm - Verteilung der Messwerte der EKG-LVH-Kriterien .....	44

Abbildung 14: Euler Diagramm mit Darstellung der Überschneidungen von Peguero-Lo Presti (weiß), Cornell- (grau) und Sokolow-Lyon-Index (blau).....	46
Abbildung 15: Streudiagramme zum Vergleich der Messwerte (in mV) der EKG-LVH-Kriterien Cornell- und Peguero-Lo Presti Index (A), Sokolow-Lyon- und Peguero-Lo Presti Index (B) sowie Sokolow-Lyon- und Cornell-Index (C) mit jeweils eingezeichneter Korrelationsgeraden (blau) sowie $r^2$ (nach Spearman) und p-Wert. Es zeigt sich eine statistisch signifikante, starke Korrelation zwischen Cornell- und Peguero-Lo Presti Kriterien und eine schwache jedoch ebenfalls statistisch signifikante Korrelation dieser beiden Kriterien mit dem Sokolow-Lyon-Index. ....	46
Abbildung 16: Euler-Diagramm mit Darstellung der Häufigkeiten des Auftretens und der Überschneidungen von Peguero-Lo-Presti (weiß), Cornell- (grau) und Sokolow-Lyon-Index (blau) sowie außerdem Darstellung der Anzahl an verstorbenen Patienten (rot). ....	47
Abbildung 17: Forest-Plot mit Darstellung der Ergebnisse der Cox-Regression der einzelnen EKG-LVH-Kriterien für die Gesamtmortalität. Univariate Cox-Regression sowie Cox-Regression mit Adjustierung auf Modell 1 (Alter, kardiovaskulärer Mortalitätsrisiko-Score (CV-Mortalitätsrisiko-Score), CCI und Calcium-Phosphat-Produkt) und Modell 2 (Alter, BMI, kardiovaskuläre Erkrankung, systolischer Blutdruck, Volumenentzug, hsCRP, Albumin im Serum und CCI). ....	48
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für Patienten mit positivem (blaue gestrichelte Linie) und negativem Peguero-Lo Presti Index (grüne durchgezogene Linie). Außerdem Darstellung der Number at risk, cumulative number of events und cumulative number of censoring sowie des p-Werts des Logrank-Tests und des $X^2$ . Die Kreuze entlang der Kaplan-Meier-Kurven stellen zensierte Ereignisse dar. ....	49
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für Patienten mit positivem (blaue gestrichelte Linie) und negativem Cornell-Index (grüne durchgezogene Linie). Außerdem Darstellung der Number at risk, cumulative number of events und cumulative number of censoring sowie des p-Werts des Logrank-Tests und des $X^2$ . Die Kreuze entlang der Kaplan-Meier-Kurven stellen zensierte Ereignisse dar. ....	50
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für Patienten mit positivem (blaue gestrichelte Linie) und negativem Sokolow-Lyon-Index (grüne durchgezogene Linie). Außerdem Darstellung der Number at risk, cumulative number of events und cumulative number of censoring sowie des p-Werts des Logrank-Tests und des $X^2$ . Die Kreuze entlang der Kaplan-Meier-Kurven stellen zensierte Ereignisse dar. ....	50
Abbildung 21: Euler-Diagramm EKG-LVH-Kriterien und kardiovaskuläre Mortalität. Darstellung der Häufigkeiten des Auftretens und der Überschneidungen der einzelnen EKG-LVH-Kriterien (Peguero-Lo Presti (weiß), Cornell- (grau) und Sokolow-Lyon-Index (blau)) sowie der Anzahl an Patienten, welche an einer kardiovaskulären Todesursache verstorben sind (rot). ....	51
Abbildung 22: Forest-Plot mit Ergebnissen der univariaten und multivariablen Cox-Regression mit den Adjustierungsmodellen 1-4 und Darstellung der Hazard Ratio für die kardiovaskuläre Mortalität. ....	53
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Analyse für die kumulative Inzidenz von kardiovaskulären Todesfällen, für Patienten mit (grüne durchgezogene Linie) und ohne (blaue gestrichelte Linie) EKG-LVH nach Peguero-Lo Presti. Die Kreuze entlang der kumulativen kardiovaskulären Mortalitätskurven stellen zensierte Ereignisse dar. ....	54

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Analyse für die kumulative Inzidenz von kardiovaskulären Todesfällen, für Patienten mit und ohne EKG-LVH nach Cornell. Die Kreuze entlang der kumulativen kardiovaskulären Mortalitätskurven stellen zensierte Ereignisse dar.....	55
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Analyse für die kumulative Inzidenz von kardiovaskulären Todesfällen, für Patienten mit und ohne EKG-LVH nach Sokolow-Lyon. Die Kreuze entlang der kumulativen kardiovaskulären Mortalitätskurven stellen zensierte Ereignisse dar.....	55
Abbildung 26: Hazard Ratio in Abhängigkeit von Peguero-Lo Presti Index in mV nach Adjustierung auf den kardiovaskulären Mortalitätsrisiko-Score als penalisierte Spline (df = 2) mit 95%-Konfidenzintervall (rot gestrichelte Linie) sowie Darstellung der Messhäufigkeiten mit Kennzeichnung von Median, Quartil 1 und Quartil 3 als Histogramm entlang der x-Achse. Außerdem Darstellung der kardiovaskulären Todesfälle (blau) sowie der Cut-off-Werte des Peguero-Lo Presti Index als Rug-Plot entlang der oberen horizontalen Begrenzung des Diagramms.....	56
Abbildung 27 Hazard Ratio in Abhängigkeit des Cornell-Index in mV nach Adjustierung auf den kardiovaskulären Mortalitätsrisiko-Score als penalisierte Spline (df = 2) mit 95%-Konfidenzintervall (rot gestrichelte Linie) sowie Darstellung der Messhäufigkeiten mit Kennzeichnung von Median, Quartil 1 und Quartil 3 als Histogramm entlang der x-Achse. Außerdem Darstellung der Ereignisse kardiovaskulärer Mortalität (blau) sowie der Cut-off-Werte des Cornell-Index als Rug-Plot entlang der oberen horizontalen Begrenzung des Diagramms.....	57
Abbildung 28: Hazard Ratio in Abhängigkeit des Sokolow-Lyon-Index in mV nach Adjustierung auf den kardiovaskulären Mortalitätsrisiko-Score als penalisierte Spline (df = 2) mit 95%-Konfidenzintervall (rot gestrichelte Linie) sowie Darstellung der Messhäufigkeiten mit Kennzeichnung von Median, Quartil 1 und Quartil 3 als Histogramm entlang der x-Achse. Außerdem Darstellung der Ereignisse kardiovaskulärer Mortalität (blau) sowie des Cut-off-Werts des Sokolow-Lyon-Index als Rug-Plot entlang der oberen horizontalen Begrenzung des Diagramms.....	57
Abbildung 29: Euler-Diagramm mit Darstellung der Anzahl an kardiovaskulären Todesfällen (rot), sowie der Anzahl an Patienten welche den Peguero-Lo Presti Index nach üblichen Kriterien (weiß) sowie bei einem Cut-off Wert von 4 mV (grün) erfüllten. 18 Patienten überschritten den Cut-off-Wert von 4 mV, gegenüber 54 Patienten, welche die üblichen Cut-off-Werten des Peguero-Lo Presti Index erfüllten. 50% der an einer kardiovaskulären Ursache verstorbenen Patienten, welche die Kriterien des Peguero-Lo Presti Index erfüllten, sind auch bei einem Cut-off-Wert von 4 mV positiv.....	58
Abbildung 30: Forest-Plot mit Darstellung der Ergebnisse der Cox-Regression der Gesamtmortalität von Peguero-Lo Presti mit normalem Cut-off, Cut-off 4 mV sowie des kontinuierlichen Messwerts. Univariate Cox-Regression sowie Cox-Regression mit Adjustierung auf Modell 1 (Alter, kardiovaskulärer Mortalitätsrisiko-Score, CCI und Calcium-Phosphat-Produkt) und Modell 2 (Alter, BMI, kardiovaskuläre Erkrankung, systolischer Blutdruck, Volumenentzug, hsCRP, Albumin im Serum und CCI).....	60
Abbildung 31: Forest-Plot mit Ergebnissen der univariaten und multivariablen Cox-Regression mit den Adjustierungsmodellen 1–4 und Darstellung der Hazard Ratio für die kardiovaskuläre Mortalität für die kontinuierlichen Messwerte des Peguero-Lo Presti Index sowie für Peguero-Lo Presti mit Original Cut-off-Werten ( $\geq 2,3$ mV für Frauen und $\geq 2,8$ mV für Männer) sowie Cut-off von 4 mV. ....	60

Abbildung 32: Kaplan-Meier-Analyse für die kumulative Inzidenz von kardiovaskulären Todesfällen für Patienten mit EKG-LVH nach Peguero-Lo Presti mit Cut-off 4 mV (rote gestrichelte Linie), mit Peguero-Lo Presti Original ohne Werte >4 mV (blaue gestrichelte Linie) und für die restlichen Patienten (grüne durchgezogene Linie). Außerdem Darstellung der Number at risk, cumulative number of events und cumulative number of censoring sowie des p-Wert des Logrank-Tests (Peg-4mV vs restliche Patienten) und $\chi^2$ . Die Kreuze entlang der kumulativen kardiovaskulären Mortalitätskurven stellen zensierte Ereignisse dar. Abkürzungen: Peg-4mV = Peguero-Lo Presti mit Cut-off 4 mV; Peguero = Peguero-Lo Presti Index mit üblichen Cut-off-Werten. ....	61
Abbildung 33: Violin-Plots der Messungen der EKG-LVH-Parameter vor (grau) und nach (blau) der Dialyse .....	63
Abbildung 34: Bland-Altman-Plot - Peguero-Lo Presti Index: Auftragung der Differenzen der Messwerte nach (Messung 3) und vor (Messung 2) der Dialyse, in Abhängigkeit von den Mittelwerten beider Messungen. Außerdem Einzeichnung des Mittelwerts der Differenzen (schwarz), der Regressionsgerade (rot gestrichelt) sowie des Upper und Lower 95% Limit of Agreement (schwarz gestrichelt). Ähnliche Abbildung bereits veröffentlicht (Braunisch et al., 2021).....	64
Abbildung 35: Kreuztabelle Peguero-Lo Presti Index mit Vergleich der Messzeitpunkte vor der Dialyse (Messung 2) und nach der Dialyse (Messung 3). Ähnliche Abbildung bereits veröffentlicht (Braunisch et al., 2021). ....	65
Abbildung 36: Bland-Altman-Plot - Cornell-Index: Auftragung der Differenzen der Messwerte nach (Messung 3) und vor (Messung 2) der Dialyse, in Abhängigkeit von den Mittelwerten beider Messungen. Außerdem Einzeichnung des Mittelwerts der Differenzen (schwarz), der Regressionsgerade (rot gestrichelt) sowie des Upper und Lower 95% Limit of Agreement (schwarz gestrichelt). Ähnliche Abbildung bereits veröffentlicht (Braunisch et al., 2021). ....	66
Abbildung 37: Kreuztabelle Cornell-Index mit Vergleich Messzeitpunkte vor (Messung 2) und nach der Dialyse (Messung 3). Ähnliche Abbildung bereits veröffentlicht (Braunisch et al., 2021).....	66
Abbildung 38: Bland-Altman-Plot - Sokolow-Lyon-Index: Auftragung der Differenzen der Messwerte nach (Messung 3) und vor (Messung 2) der Dialyse, in Abhängigkeit von den Mittelwerten beider Messungen. Außerdem Einzeichnung des Mittelwerts der Differenzen (schwarz), der Regressionsgerade (rot gestrichelt) sowie des Upper und Lower 95% Limit of Agreement (schwarz gestrichelt). Ähnliche Abbildung bereits veröffentlicht (Braunisch et al., 2021).....	67
Abbildung 39: Kreuztabelle Sokolow-Lyon-Index mit Vergleich der Messzeitpunkte vor (Messung 2) und nach der Dialyse (Messung 3). Ähnliche Abbildung bereits veröffentlicht (Braunisch et al., 2021). ....	68

## Literaturverzeichnis

- Afify, H. M. A., Waits, G. S., Ghoneum, A. D., Cao, X., Li, Y., & Soliman, E. Z. (2018). Peguero Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy Criteria and Risk of Mortality. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 5(75).  
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00075>
- Agarwal, R., & Light, R. P. (2011). Determinants and prognostic significance of electrocardiographic left ventricular hypertrophy criteria in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 6(3), 528-536. <https://doi.org/10.2215/CJN.07770910>
- Al-Naamani, K., Hijal, T., Nguyen, V., Andrew, S., Nguyen, T., & Huynh, T. (2008). Predictive values of the electrocardiogram in diagnosing pulmonary hypertension. *International Journal of Cardiology*, 127(2), 214-218. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.06.005>
- Anker, S. D., Gillespie, I. A., Eckardt, K. U., Kronenberg, F., Richards, S., Druke, T. B., . . . Floege, J. (2016). Development and validation of cardiovascular risk scores for haemodialysis patients. *Int J Cardiol*, 216, 68-77.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.151>
- Antikainen, R., Grodzicki, T., Palmer, A. J., Beevers, D. G., Coles, E. C., Webster, J., & Bulpitt, C. J. (2003). The determinants of left ventricular hypertrophy defined by Sokolow-Lyon criteria in untreated hypertensive patients. *J Hum Hypertens*, 17(3), 159-164. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001523>
- Aoki, J., Ikari, Y., Nakajima, H., Mori, M., Sugimoto, T., Hatori, M., . . . Hara, K. (2005). Clinical and pathologic characteristics of dilated cardiomyopathy in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 67(1), 333-340. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00086.x>
- Aro, A. L., & Chugh, S. S. (2016). Clinical Diagnosis of Electrical Versus Anatomic Left Ventricular Hypertrophy: Prognostic and Therapeutic Implications. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 9(4). <https://doi.org/10.1161/circep.115.003629>
- Bacharova, L. (2007). Electrical and structural remodeling in left ventricular hypertrophy-a substrate for a decrease in QRS voltage? *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*, 12(3), 260-273. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2007.00170.x>
- Bacharova, L. (2014). Left ventricular hypertrophy: disagreements between increased left ventricular mass and ECG-LVH criteria: the effect of impaired electrical properties of myocardium. *Journal of Electrocardiology*, 47(5), 625-629.  
<https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2014.05.006>
- Bacharova, L., Chen, H., Estes, E. H., Mateasik, A., Bluemke, D. A., Lima, J. A. C., . . . Soliman, E. Z. (2015). Determinants of Discrepancies in Detection and Comparison of the Prognostic Significance of Left Ventricular Hypertrophy by Electrocardiogram and Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *The American Journal of Cardiology*, 115(4), 515-522. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.11.037>
- Bacharova, L., & Estes, E. H. (2017). Left Ventricular Hypertrophy by the Surface ECG. *Journal of Electrocardiology*, 50(6), 906-908.  
<https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2017.06.006>
- Bacharova, L., Estes, E. H., Bang, L. E., Hill, J. A., Macfarlane, P. W., Rowlandson, I., & Schillaci, G. (2011). Second statement of the Working Group on Electrocardiographic Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy(). *Journal of Electrocardiology*, 44(5), 568-570. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2011.06.005>
- Bacharova, L., Mateasik, A., Krause, R., Prinzen, F. W., Auricchio, A., & Potse, M. (2011). The effect of reduced intercellular coupling on electrocardiographic signs of left ventricular hypertrophy. *J Electrocardiol*, 44(5), 571-576.  
<https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2011.06.004>

- Bacharova, L., Schocken, D., Estes, E. H., & Strauss, D. (2014). The Role of ECG in the Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy. *Current Cardiology Reviews*, 10(3), 257-261. <https://doi.org/10.2174/1573403X10666140514103220>
- Bacharova, L., Szathmary, V., Kovalcik, M., & Mateasik, A. (2010). Effect of changes in left ventricular anatomy and conduction velocity on the QRS voltage and morphology in left ventricular hypertrophy: a model study. *J Electrocardiol*, 43(3), 200-208. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2009.07.014>
- Bakris, G. L., Agarwal, R., Anker, S. D., Pitt, B., Ruilope, L. M., Rossing, P., . . . Filippatos, G. (2020). Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 383(23), 2219-2229. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>
- Bang, C. N., Devereux, R. B., & Okin, P. M. (2014). Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy or strain is associated with lower incidence of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients independent of blood pressure reduction - A LIFE review. *J Electrocardiol*, 47(5), 630-635. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2014.07.003>
- Bannay, A., Chaignot, C., Blotière, P. O., Basson, M., Weill, A., Ricordeau, P., & Alla, F. (2016). The Best Use of the Charlson Comorbidity Index With Electronic Health Care Database to Predict Mortality. *Med Care*, 54(2), 188-194. <https://doi.org/10.1097/mlr.0000000000000471>
- Barrera-Chimal, J., Girerd, S., & Jaisser, F. (2019). Mineralocorticoid receptor antagonists and kidney diseases: pathophysiological basis. *Kidney Int*, 96(2), 302-319. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.02.030>
- Benjamin, E. J., & Levy, D. (1999). Why Is Left Ventricular Hypertrophy So Predictive of Morbidity and Mortality? *The American Journal of the Medical Sciences*, 317(3), 168-175. [https://doi.org/10.1016/S0002-9629\(15\)40499-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9629(15)40499-9)
- Berl, T., & Henrich, W. (2006). Kidney-Heart Interactions: Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 1(1), 8-18. <https://doi.org/10.2215/cjn.00730805>
- Bottini, P. B., Carr, A. A., Prisant, L. M., Flickinger, F. W., Allison, J. D., & Gottdiener, J. S. (1995). Magnetic resonance imaging compared to echocardiography to assess left ventricular mass in the hypertensive patient. *Am J Hypertens*, 8(3), 221-228. [https://doi.org/10.1016/0895-7061\(94\)00178-e](https://doi.org/10.1016/0895-7061(94)00178-e)
- Braunisch, M. C., Gundel, P., Werfel, S., Mayer, C. C., Bauer, A., Haller, B., . . . Schmaderer, C. (2021). Electrocardiographic parameters of left ventricular hypertrophy and prediction of mortality in hemodialysis patients. *J Nephrol*. 10.1007/s40620-021-01068-0
- Braunisch, M. C., Mayer, C. C., Bauer, A., Lorenz, G., Haller, B., Rizas, K. D., . . . Schmaderer, C. (2020). Cardiovascular Mortality Can Be Predicted by Heart Rate Turbulence in Hemodialysis Patients. *Front Physiol*, 11, 77. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00077>
- Bruch, C., Schmermund, A., Dargès, N., Bartel, T., Caspari, G., Sack, S., & Erbel, R. (2001). Changes in QRS voltage in cardiac tamponade and pericardial effusion: reversibility after pericardiocentesis and after anti-inflammatory drug treatment. *J Am Coll Cardiol*, 38(1), 219-226. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01313-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01313-4)
- Burchfield, J. S., Xie, M., & Hill, J. A. (2013). Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2. *Circulation*, 128(4), 388-400. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001878>
- Burton, J. O., Jefferies, H. J., Selby, N. M., & McIntyre, C. W. (2009). Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 4(5), 914-920. <https://doi.org/10.2215/CJN.03900808>
- Campese, V. M. (2014). Left ventricular function and chronic kidney disease: how soon does it start? *Nephrology Dialysis Transplantation*, 29(11), 1989-1991. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu223>



- Casale, P. N., Devereux, R. B., Alonso, D. R., Campo, E., & Kligfield, P. (1987). Improved sex-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer interpretation of electrocardiograms: validation with autopsy findings. *Circulation*, 75(3), 565. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.75.3.565>
- Casale, P. N., Devereux, R. B., Kligfield, P., Eisenberg, R. R., Miller, D. H., Chaudhary, B. S., & Phillips, M. C. (1985). Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: development and prospective validation of improved criteria. *J Am Coll Cardiol*, 6(3), 572-580. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(85\)80115-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(85)80115-7)
- Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., & MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 40(5), 373-383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
- Chen, H.-H., Tarng, D.-C., Lee, K.-F., Wu, C., & Chen, Y.-C. (2008). Epoetin alfa and darbepoetin alfa: effects on ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease. *Journal of nephrology*, 21(4), 543-549.
- Chertow, G. M., Levin, N. W., Beck, G. J., Depner, T. A., Eggers, P. W., Gassman, J. J., . . . Klinger, A. S. (2010). In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med*, 363(24), 2287-2300. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001593>
- Clark, E., & Macfarlane, P. W. (2017, 24-27 Sept. 2017). Specificity of new diagnostic criteria for left ventricular hypertrophy. Paper presented at the 2017 Computing in Cardiology (CinC).
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates.
- Collins, A. J., Foley, R. N., Gilbertson, D. T., & Chen, S.-C. (2015). United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney International Supplements*, 5(1), 2-7. <https://doi.org/10.1038/kisup.2015.2>
- Conrad, C. H., Brooks, W. W., Hayes, J. A., Sen, S., Robinson, K. G., & Bing, O. H. (1995). Myocardial fibrosis and stiffness with hypertrophy and heart failure in the spontaneously hypertensive rat. *Circulation*, 91(1), 161-170. <https://doi.org/10.1161/01.cir.91.1.161>
- Contawe, C. (2017). Comparison of manually and automatically derived ECG-based left ventricular hypertrophy parameters and their predictive value in survival analysis. Wien,
- Conti, C. R. (2013). *The Netter Collection of Medical Illustrations - Cardiovascular System.*: Elsevier Health Sciences.
- Courand, P.-Y., Lantelme, P., & Gosse, P. (2015). Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: Time to forget the Sokolow-Lyon index? *Archives of Cardiovascular Diseases*, 108(5), 277-280. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2015.03.003>
- Covic, A. C., Buimistriuc, L. D., Green, D., Stefan, A., Badarau, S., & Kalra, P. A. (2013). The prognostic value of electrocardiographic estimation of left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 18(2), 188-198. <https://doi.org/10.1111/anec.12007>
- Cuspidi, C., Facchetti, R., Bombelli, M., Sala, C., Tadic, M., Grassi, G., & Mancia, G. (2015). Does QRS Voltage Correction by Body Mass Index Improve the Accuracy of Electrocardiography in Detecting Left Ventricular Hypertrophy and Predicting Cardiovascular Events in a General Population? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. <https://doi.org/10.1111/jch.12678>
- Cuspidi, C., Rescaldani, M., Sala, C., Negri, F., Grassi, G., & Mancia, G. (2012). Prevalence of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in human hypertension: an updated review. *J Hypertens*, 30(11), 2066-2073. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32835726a3>
- Cuspidi, C., Sala, C., Negri, F., Mancia, G., Morganti, A., & Italian Society of, H. (2012). Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. *J Hum Hypertens*, 26(6), 343-349. <https://doi.org/10.1038/jhh.2011.104>

- D'Hoore, W., Sicotte, C., & Tilquin, C. (1993). Risk Adjustment in Outcome Assessment: the Charlson Comorbidity Index. *Methods Inf Med*, 32(05), 382-387. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1634956>
- Desai, C. S., Ning, H., & Lloyd-Jones, D. M. (2012). Competing cardiovascular outcomes associated with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Heart*, 98(4), 330-334. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300819>
- Di Lullo, L., Gorini, A., Russo, D., Santoboni, A., & Ronco, C. (2015). Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease Patients: From Pathophysiology to Treatment. *Cardiorenal Medicine*, 5(4), 254-266. <https://doi.org/10.1159/000435838>
- Diwan, A., Wansapura, J., Syed, F. M., Matkovich, S. J., Lorenz, J. N., & Dorn, G. W., 2nd. (2008). Nix-mediated apoptosis links myocardial fibrosis, cardiac remodeling, and hypertrophy decompensation. *Circulation*, 117(3), 396-404. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.727073>
- Eckardt, K.-U., Scherhag, A., Macdougall, I. C., Tsakiris, D., Clyne, N., Locatelli, F., . . . Druke, T. B. (2009). Left Ventricular Geometry Predicts Cardiovascular Outcomes Associated with Anemia Correction in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, 20(12), 2651. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009060631>
- Edison, E. S., Yano, Y., Hoshida, S., & Kario, K. (2015). Association of electrocardiographic left ventricular hypertrophy with incident cardiovascular disease in Japanese older hypertensive patients. *Am J Hypertens*, 28(4), 527-534. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu184>
- Ellis, P. D. (2010). *The Essential Guide to Effect Sizes: Statistical Power, Meta-Analysis, and the Interpretation of Research Results*. Cambridge: Cambridge University Press.
- ERA-EDTA Registry. (2018). *ERA-EDTA Registry Annual Report 2016*. Amsterdam: Academic Medical Center, Department of Medical Informatics, 2018.
- Fagard, R. H., Staessen, J. A., Thijs, L., Celis, H., Birkenhager, W. H., Bulpitt, C. J., . . . Yodfat, Y. (2004). Prognostic significance of electrocardiographic voltages and their serial changes in elderly with systolic hypertension. *Hypertension*, 44(4), 459-464. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000142169.17298.54>
- Farb, A., Devereux, R. B., & Kligfield, P. (1990). Day-to-day variability of voltage measurements used in electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. *Journal of the American College of Cardiology*, 15(3), 618-623. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)90636-4](https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90636-4)
- Faul, C., Amaral, A. P., Oskouei, B., Hu, M.-C., Sloan, A., Isakova, T., . . . Wolf, M. (2011). FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *The Journal of Clinical Investigation*, 121(11), 4393-4408. <https://doi.org/10.1172/JCI46122>
- Floege, J., Gillespie, I. A., Kronenberg, F., Anker, S. D., Gioni, I., Richards, S., . . . Eckardt, K.-U. (2015). Development and validation of a predictive mortality risk score from a European hemodialysis cohort. *Kidney International*, 87(5), 996-1008. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.419>
- Foley, R. N., Parfrey, P. S., Harnett, J. D., Kent, G. M., Martin, C. J., Murray, D. C., & Barre, P. E. (1995). Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int*, 47(1), 186-192. <https://doi.org/10.1038/ki.1995.22>
- Foley, R. N., Parfrey, P. S., Harnett, J. D., Kent, G. M., Murray, D. C., & Barre, P. E. (1996). Hypoalbuminemia, cardiac morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 7(5), 728.
- Foti, K. E., Wang, D., Chang, A. R., Selvin, E., Sarnak, M. J., Chang, T. I., . . . Coresh, J. (2021). Potential implications of the 2021 KDIGO blood pressure guideline for adults with chronic kidney disease in the United States. *Kidney International*, 99(3), 686-695. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.12.019>
- Fuenmayor, A. J., Vasquez, C. J., Fuenmayor, A. M., Winterdaal, D. M., & Rodriguez, D. (1993). Hemodialysis changes the QRS amplitude in the electrocardiogram. *Int J Cardiol*, 41(2), 141-145. [https://doi.org/10.1016/0167-5273\(93\)90153-8](https://doi.org/10.1016/0167-5273(93)90153-8)

- Glasscock, R. J., Pecoits-Filho, R., & Barberato, S. H. (2009). Left ventricular mass in chronic kidney disease and ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4 Suppl 1, S79-91. <https://doi.org/10.2215/cjn.04860709>
- Grabner, A., Amaral, Ansel P., Schramm, K., Singh, S., Sloan, A., Yanucil, C., . . . Faul, C. (2015). Activation of Cardiac Fibroblast Growth Factor Receptor 4 Causes Left Ventricular Hypertrophy. *Cell Metabolism*, 22(6), 1020-1032. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.09.002>
- Grabner, A., Schramm, K., Silswal, N., Hendrix, M., Yanucil, C., Czaya, B., . . . Faul, C. (2017). FGF23/FGFR4-mediated left ventricular hypertrophy is reversible. *Scientific Reports*, 7(1), 1993. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02068-6>
- Gross, M. L., & Ritz, E. (2008). Hypertrophy and fibrosis in the cardiomyopathy of uremia--beyond coronary heart disease. *Seminars in dialysis*, 21(4), 308-318. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2008.00454.x>
- Gutierrez, O. M., Januzzi, J. L., Isakova, T., Laliberte, K., Smith, K., Collerone, G., . . . Wolf, M. (2009). Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation*, 119(19), 2545-2552. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.844506>
- Ha, L. D., Elbadawi, A., & Froelicher, V. F. (2018). Limited Relationship of Voltage Criteria for Electrocardiogram Left Ventricular Hypertrophy to Cardiovascular Mortality. *The American Journal of Medicine*, 131(1), 101.e101-101.e108. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.06.041>
- Hancock, E. W., Deal, B. J., Mirvis, D. M., Okin, P., Kligfield, P., & Gettes, L. S. (2009). AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram: Part V: Electrocardiogram Changes Associated With Cardiac Chamber Hypertrophy A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(11), 992-1002. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.015>
- Heaf, J. (2017). Current trends in European renal epidemiology. *Clinical Kidney Journal*, 10(2), 149-153. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfw150>
- Hemmelgarn, B. R., Manns, B. J., Quan, H., & Ghali, W. A. (2003). Adapting the charlson comorbidity index for use in patients with ESRD. *American Journal of Kidney Diseases*, 42(1), 125-132. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(03\)00415-3](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(03)00415-3)
- Henrich, W. L. (2009). Optimal Cardiovascular Therapy for Patients with ESRD over the Next Several Years. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4(Supplement 1), S106-S109. <https://doi.org/10.2215/cjn.04640709>
- Hill, J. A. (2012). Hypertrophic reprogramming of the left ventricle: translation to the ECG. *J Electrocardiol*, 45(6), 624-629. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2012.08.003>
- Hsieh, B. P., Pham, M. X., & Froelicher, V. F. (2005). Prognostic value of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. *Am Heart J*, 150(1), 161-167. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.08.041>
- Huppelsberg, J., & Walter, K. (2013). *Kurzlehrbuch Physiologie*: Thieme.
- Inaguma, D., Koide, S., Takahashi, K., Hayashi, H., Hasegawa, M., & Yuzawa, Y. (2017). Relationship between history of coronary heart disease at dialysis initiation and onset of events associated with heart disease: a propensity-matched analysis of a prospective cohort study. *BMC Nephrology*, 18(1), 79-79. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0495-8>
- Inrig, J. K. (2010). Antihypertensive agents in hemodialysis patients: a current perspective. *Seminars in dialysis*, 23(3), 290-297. <https://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1525-139X.2009.00697.x>
- Jain, A., Tandri, H., Dalal, D., Chahal, H., Soliman, E. Z., Prineas, R. J., . . . Bluemke, D. A. (2010). Diagnostic and prognostic utility of electrocardiography for left ventricular hypertrophy defined by magnetic resonance imaging in relationship to ethnicity: The

- Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am Heart J*, 159(4), 652-658.  
<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.12.035>
- Jingi, A. M., Noubiap, J. J. N., Kamdem, P., & Kingue, S. (2014). Determinants and Improvement of Electrocardiographic Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy in a Black African Population. *PLoS One*, 9(5), e96783. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4014562/>.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096783>
- Jukema, J. W., Timal, R. J., Rotmans, J. I., Hensen, L. C. R., Buiten, M. S., de Bie, M. K., . . . Rabelink, T. J. (2019). Prophylactic Use of Implantable Cardioverter-Defibrillators in the Prevention of Sudden Cardiac Death in Dialysis Patients. *Circulation*, 139(23), 2628-2638. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.039818>
- Kahan, T., & Bergfeldt, L. (2005). Left ventricular hypertrophy in hypertension: its arrhythmogenic potential. *Heart*, 91(2), 250-256.  
<https://doi.org/10.1136/hrt.2004.042473>
- Kan, W. C., Wang, J. J., Wang, S. Y., Sun, Y. M., Hung, C. Y., Chu, C. C., . . . Chien, C. C. (2013). The new comorbidity index for predicting survival in elderly dialysis patients: a long-term population-based study. *PLoS One*, 8(8), e68748.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068748>
- Kannel, W. B. (2000). Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens*, 13(1 Pt 2), 3s-10s. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(99\)00252-6](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(99)00252-6)
- Kannel, W. B., Gordon, T., Castelli, W. P., & Margolis, J. R. (1970). Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy and Risk of Coronary Heart Disease. *Annals of Internal Medicine*, 72(6), 813-822. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-72-6-813>
- Kaplan, R., & Passman, R. (2019). Defibrillators Don't Deliver in Dialysis. *Circulation*, 139(23), 2639-2641. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.040504>
- Kessler, M., for the, F. I., Zannad, F., for the, F. I., Lehert, P., for the, F. I., . . . for the, F. I. (2007). Predictors of cardiovascular events in patients with end-stage renal disease: an analysis from the Fosinopril in Dialysis study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 22(12), 3573-3579. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm417>
- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. (2005). Clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 45(3 Pt 2), 1-153.  
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.01.019>
- Kim, S. J., Oh, H. J., Yoo, D. E., Shin, D. H., Lee, M. J., Kim, H. R., . . . Kang, S.-W. (2012). Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy and Outcome in Hemodialysis Patients. *PLoS One*, 7(4), e35534. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035534>
- Kligfield, P., Gettes, L. S., Bailey, J. J., Childers, R., Deal, B. J., Hancock, E. W., . . . Wellens, H. (2007). Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part I: the electrocardiogram and its technology a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*, 49(10), 1109-1127.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.01.024>
- Kramer, A., Pippias, M., Noordzij, M., Stel, V. S., Afentakis, N., Ambühl, P. M., . . . Jager, K. J. (2018). The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2015: a summary. *Clinical Kidney Journal*, 11(1), 108-122. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfx149>
- Kramer, A., Pippias, M., Noordzij, M., Stel, V. S., Andrusev, A. M., Aparicio-Madre, M. I., . . . Jager, K. J. (2019). The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2016: a summary. *Clinical Kidney Journal*, 12(5), 702-720. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfz011>
- Krane, V., Heinrich, F., Meesmann, M., Olschewski, M., Lilienthal, J., Angermann, C., . . . Investigators, D. S. (2009). Electrocardiography and Outcome in Patients with Diabetes Mellitus on Maintenance Hemodialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4(2), 394-400. <https://doi.org/10.2215/cjn.02020408>

- Lang, F., & Lang, P. (2007). *Basiswissen Physiologie*: Springer Berlin Heidelberg.
- Lazzeroni, D., Rimoldi, O., & Camici, P. G. (2016). From Left Ventricular Hypertrophy to Dysfunction and Failure. *Circ J*, 80(3), 555-564. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0062>
- Lee, D. K., Marantz, P. R., Devereux, R. B., Kligfield, P., & Alderman, M. H. (1992). Left ventricular hypertrophy in black and white hypertensives: standard electrocardiographic criteria overestimate racial differences in prevalence. *Jama*, 267(24), 3294-3299. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03480240056034>
- Levy, D. (1988). Left ventricular hypertrophy. Epidemiological insights from the Framingham Heart Study. *Drugs*, 35 Suppl 5, 1-5. <https://doi.org/10.2165/00003495-198800355-00002>
- Levy, D., Anderson, K. M., Savage, D. D., Kannel, W. B., Christiansen, J. C., & Castelli, W. P. (1988). Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*, 108(1), 7-13. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-108-1-7>
- Levy, D., Garrison, R. J., Savage, D. D., Kannel, W. B., & Castelli, W. P. (1990). Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*, 322(22), 1561-1566. <https://doi.org/10.1056/nejm199005313222203>
- Levy, D., Labib, S. B., Anderson, K. M., Christiansen, J. C., Kannel, W. B., & Castelli, W. P. (1990). Determinants of sensitivity and specificity of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. *Circulation*, 81(3), 815-820. <https://doi.org/10.1161/01.cir.81.3.815>
- Levy, D., Salomon, M., D'Agostino, R. B., Belanger, A. J., & Kannel, W. B. (1994). Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation*, 90(4), 1786-1793. <https://doi.org/10.1161/01.cir.90.4.1786>
- Lin, C., Zhang, Q., Zhang, H., & Lin, A. (2016). Long-Term Effects of Low-Dose Spironolactone on Chronic Dialysis Patients: A Randomized Placebo-Controlled Study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 18(2), 121-128. <https://doi.org/10.1111/jch.12628>
- Liu, J., Huang, Z., Gilbertson, D. T., Foley, R. N., & Collins, A. J. (2010). An improved comorbidity index for outcome analyses among dialysis patients. *Kidney International*, 77(2), 141-151. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.413>
- Liyanage, T., Ninomiya, T., Jha, V., Neal, B., Patrice, H. M., Okpechi, I., . . . Perkovic, V. (2015). Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet*, 385(9981), 1975-1982. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61601-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61601-9)
- Longenecker, J. C., Coresh, J., Klag, M. J., Levey, A. S., Martin, A. A., Fink, N. E., & Powe, N. R. (2000). Validation of Comorbid Conditions on the End-Stage Renal Disease Medical Evidence Report: The CHOICE Study. *Journal of the American Society of Nephrology*, 11(3), 520-529.
- Maanja, M. (2020). Advanced electrocardiography in myocardial electrical remodeling: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging.
- Maanja, M., Wieslander, B., Schlegel, T. T., Bacharova, L., Abu Daya, H., Fridman, Y., . . . Ugander, M. (2017). Diffuse Myocardial Fibrosis Reduces Electrocardiographic Voltage Measures of Left Ventricular Hypertrophy Independent of Left Ventricular Mass. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*, 6(1), e003795. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003795>
- Macfarlane, P. W., Clark, E. N., & Cleland, J. G. F. (2017). New Criteria for LVH Should Be Evaluated Against Age. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(17), 2206-2207. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.078>
- Mall, G., Huther, W., Schneider, J., Lundin, P., & Ritz, E. (1990). Diffuse intermyocardial fibrosis in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant*, 5(1), 39-44. <https://doi.org/10.1093/ndt/5.1.39>

- Mall, G., Rambausek, M., Neumeister, A., Kollmar, S., Vetterlein, F., & Ritz, E. (1988). Myocardial interstitial fibrosis in experimental uremia—Implications for cardiac compliance. *Kidney International*, 33(4), 804-811. <https://doi.org/10.1038/ki.1988.71>
- Mathew, J., Sleight, P., Lonn, E., Johnstone, D., Pogue, J., Yi, Q., . . . Yusuf, S. (2001). Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation*, 104(14), 1615-1621. <https://doi.org/10.1161/hc3901.096700>
- McCullough, P. A., Chan, C. T., Weinhandl, E. D., Burkart, J. M., & Bakris, G. L. (2016). Intensive Hemodialysis, Left Ventricular Hypertrophy, and Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis*, 68(5s1), S5-s14. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.05.025>
- Meisinger, C., Koenig, W., Baumert, J., & Doring, A. (2008). Uric acid levels are associated with all-cause and cardiovascular disease mortality independent of systemic inflammation in men from the general population: the MONICA/KORA cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 28(6), 1186-1192. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.107.160184>
- Menon, V., Greene, T. O. M., Wang, X., Pereira, A. A., Marcovina, S. M., Beck, G. J., . . . Sarnak, M. J. (2005). C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney International*, 68(2), 766-772. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00455.x>
- MNC-GmbH. (2017). Jahresbericht 2016 zur Qualität in der Dialyse, <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/45/> (zuletzt abgerufen am 18.11.2020).
- MNC-GmbH. (2018). Jahresbericht 2017 zur Qualität in der Dialyse, <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/45/> (zuletzt abgerufen am 18.11.2020).
- Momiyama, Y., Mitamura, H., & Kimura, M. (1994). ECG characteristics of dilated cardiomyopathy. *Journal of Electrocardiology*, 27(4), 323-328. [https://doi.org/10.1016/S0022-0736\(05\)80270-5](https://doi.org/10.1016/S0022-0736(05)80270-5)
- Mosterd, A., D'Agostino, R. B., Silbershatz, H., Sytkowski, P. A., Kannel, W. B., Grobbee, D. E., & Levy, D. (1999). Trends in the prevalence of hypertension, antihypertensive therapy, and left ventricular hypertrophy from 1950 to 1989. *N Engl J Med*, 340(16), 1221-1227. <https://doi.org/10.1056/nejm199904223401601>
- Muiesan, M. L., Salvetti, M., Di Castelnuovo, A., Pains, A., Assanelli, D., Costanzo, S., . . . Iacoviello, L. (2017). Obesity and ECG left ventricular hypertrophy. *J Hypertens*, 35(1), 162-169. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001121>
- Mulroney, S., & Myers, A. (2015). *Netter's Essential Physiology E-Book*: Elsevier Health Sciences.
- Mulroney, S. E., & Myers, A. K. (2009). *Netter's essential physiology*: Saunders/Elsevier.
- Narayanan, K., Reinier, K., Teodorescu, C., Uy-Evanado, A., Chugh, H., Gunson, K., . . . Chugh, S. S. (2014). Electrocardiographic versus echocardiographic left ventricular hypertrophy and sudden cardiac arrest in the community. *Heart Rhythm*, 11(6), 1040-1046. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.03.023>
- Norman Jr, J. E., & Levy, D. (1996). Adjustment of ECG left ventricular hypertrophy criteria for body mass index and age improves classification accuracy: the effects of hypertension and obesity. *Journal of Electrocardiology*, 29, 241-247. [https://doi.org/10.1016/s0022-0736\(96\)80070-7](https://doi.org/10.1016/s0022-0736(96)80070-7)
- Okin, P. M., Devereux, R. B., Gerds, E., Snapinn, S. M., Harris, K. E., Jern, S., . . . Lindholm, L. H. (2006). Impact of diabetes mellitus on regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and the prediction of outcome during antihypertensive therapy: the Losartan Intervention For Endpoint (LIFE) Reduction in Hypertension Study. *Circulation*, 113(12), 1588-1596. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.574822>
- Okin, P. M., Devereux, R. B., Jern, S., Kjeldsen, S. E., Julius, S., Nieminen, M. S., . . . Dahlof, B. (2004). Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *Jama*, 292(19), 2343-2349. <https://doi.org/10.1001/jama.292.19.2343>
- Okin, P. M., Roman, M. J., Devereux, R. B., & Kligfield, P. (1996). Electrocardiographic identification of left ventricular hypertrophy: Test performance in relation to definition

- of hypertrophy and presence of obesity. *Journal of the American College of Cardiology*, 27(1), 124-131. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109795004211>.  
[https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00421-1](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00421-1)
- Parfrey, P. S., Lauve, M., Latremouille-Viau, D., & Lefebvre, P. (2009). Erythropoietin Therapy and Left Ventricular Mass Index in CKD and ESRD Patients: A Meta-Analysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4(4), 755.  
<https://doi.org/10.2215/CJN.02730608>
- Park, M., Hsu, C. Y., Li, Y., Mishra, R. K., Keane, M., Rosas, S. E., . . . Shlipak, M. G. (2012). Associations between kidney function and subclinical cardiac abnormalities in CKD. *J Am Soc Nephrol*, 23(10), 1725-1734. [10.1681/asn.2012020145](https://doi.org/10.1681/asn.2012020145)
- Peduzzi, P., Concato, J., Feinstein, A. R., & Holford, T. R. (1995). Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol*, 48(12), 1503-1510.  
[https://doi.org/10.1016/0895-4356\(95\)00048-8](https://doi.org/10.1016/0895-4356(95)00048-8)
- Peguero, J. G., Lo Presti, S., Perez, J., Issa, O., Brenes, J. C., & Tolentino, A. (2017). Electrocardiographic Criteria for the Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*, 69(13), 1694-1703. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.037>
- Pewsnar, D., Juni, P., Egger, M., Battaglia, M., Sundstrom, J., & Bachmann, L. M. (2007). Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension: systematic review. *Bmj*, 335(7622), 711.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.39276.636354.AE>
- Pippias, M., Jager, K. J., Kramer, A., Leivestad, T., Sanchez, M. B., Caskey, F. J., . . . Stel, V. S. (2016). The changing trends and outcomes in renal replacement therapy: data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant*, 31(5), 831-841.  
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfv327>
- Porthan, K., Kentt a, T., Niiranen, T. J., Nieminen, M. S., Oikarinen, L., Viitasalo, M., . . . Tikkanen, J. T. (2019). ECG left ventricular hypertrophy as a risk predictor of sudden cardiac death. *Int J Cardiol*, 276, 125-129. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.09.104>
- Porthan, K., Kentt a, T., Niiranen, T. J., Nieminen, M. S., Oikarinen, L., Viitasalo, M., . . . Tikkanen, J. T. (2019). ECG left ventricular hypertrophy as a risk predictor of sudden cardiac death. *International Journal of Cardiology*.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.09.104>
- Porwal, S. (2018). Assessment of Peguero Lo-Presti criteria for electrocardiographic diagnosis of LVH in Indian subjects. *Journal of Indian College of Cardiology*, 8(4), 187-190. <https://doi.org/10.1016/j.jicc.2018.11.007>
- Poulikakos, D., Banerjee, D., & Malik, M. (2013). Risk of Sudden Cardiac Death in Chronic Kidney Disease (Vol. 25).
- Poulikakos, D., & Malik, M. (2016). Challenges of ECG monitoring and ECG interpretation in dialysis units. *J Electrocardiol*, 49(6), 855-859.  
<https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2016.07.019>
- Prineas, R. J., Rautaharju, P. M., Grandits, G., & Crow, R. (2001). Independent risk for cardiovascular disease predicted by modified continuous score electrocardiographic criteria for 6-year incidence and regression of left ventricular hypertrophy among clinically disease free men: 16-year follow-up for the multiple risk factor intervention trial. *Journal of Electrocardiology*, 34(2), 91-101.  
<https://doi.org/10.1054/jelc.2001.23360>
- Quach, K., Lvtvyn, L., Baigent, C., Bueti, J., Garg, A. X., Hawley, C., . . . Walsh, M. (2016). The Safety and Efficacy of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Patients Who Require Dialysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 68(4), 591-598. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.04.011>
- Rapezzi, C., Merlini, G., Quarta, C. C., Riva, L., Longhi, S., Leone, O., . . . Perlini, S. (2009). Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*, 120(13), 1203-1212.  
<https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.843334>

- Rautaharju, P. M., Manolio, T. A., Siscovick, D., Zhou, S. H., Gardin, J. M., Furberg, C. D., . . . Group, C. H. S. C. R. (1996). Classification Accuracy of Electrocardiographic Criteria for Left Ventricular Hypertrophy in Normal Weight and Overweight Older Adults. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 1(2), 121-132. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.1996.tb00271.x>
- Ricciardi, D., Vetta, G., Nenna, A., Picarelli, F., Creta, A., Segreti, A., . . . Grigioni, F. (2020). Current diagnostic ECG criteria for left ventricular hypertrophy: is it time to change paradigm in the analysis of data? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 21(2), 128-133. <https://doi.org/10.2459/jcm.0000000000000907>
- Rigatto, C., Foley, R., Jeffery, J., Negrijn, C., Tribula, C., & Parfrey, P. (2003). Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy in Renal Transplant Recipients: Prognostic Value and Impact of Blood Pressure and Anemia. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14(2), 462-468. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000043141.67989.39>
- Ritz, E., & Wanner, C. (2008). The Challenge of Sudden Death in Dialysis Patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 3(3), 920-929. Retrieved from <http://cjasn.asnjournals.org/content/3/3/920.short>. <https://doi.org/10.2215/cjn.04571007>
- Rodrigues, T. S., Azraai, M., Crosthwaite, A., Patel, S., Farouque, O., Ramchand, J., . . . Burrell, L. (2019). The Peguero-Lo Presti Criteria Improve the Sensitivity of the Electrocardiogram to Diagnose Left Ventricular Hypertrophy in Patients with End-Stage Kidney Disease. *Heart, Lung and Circulation*, 28, S324. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.06.439>
- Sadoshima, J., & Izumo, S. (1993). Molecular characterization of angiotensin II--induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts. Critical role of the AT1 receptor subtype. *Circ Res*, 73(3), 413-423. <https://doi.org/10.1161/01.res.73.3.413>
- Salles, G. F., Cardoso, C. R. L., Fiszman, R., & Muxfeldt, E. S. (2010). Prognostic impact of baseline and serial changes in electrocardiographic left ventricular hypertrophy in resistant hypertension. *Am Heart J*, 159(5), 833-840. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.02.012>
- Sarafidis, P. A., Persu, A., Agarwal, R., Burnier, M., de Leeuw, P., Ferro, C. J., . . . Zoccali, C. (2017). Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH)\*. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 32(4), 620-640. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw433>
- Saran, R., Robinson, B., Abbott, K. C., Bragg-Gresham, J., Chen, X., Gipson, D., . . . Shahinian, V. (2020). US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*, 75(1), A6-A7. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.09.003>
- Saravanan, P., & Davidson, N. C. (2010). Risk Assessment for Sudden Cardiac Death in Dialysis Patients. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 3(5), 553-559. <https://doi.org/10.1161/circep.110.937888>
- Schillaci, G., Verdecchia, P., Borgioni, C., Ciucci, A., Guerrieri, M., Zampi, I., . . . Porcellati, C. (1994). Improved electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol*, 74(7), 714-719. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(94\)90316-6](https://doi.org/10.1016/0002-9149(94)90316-6)
- Schirmer, H., Lunde, P., & Rasmussen, K. (1999). Prevalence of left ventricular hypertrophy in a general population; The Tromsø Study. *European Heart Journal*, 20(6), 429-438. <https://doi.org/10.1053/euhj.1998.1314>
- Schmaderer, C., Tholen, S., Hasenau, A.-L., Hauser, C., Suttman, Y., Wassertheurer, S., . . . Baumann, M. (2016). Rationale and study design of the prospective, longitudinal, observational cohort study “rISk strATification in end-stage renal disease” (ISAR) study. *BMC Nephrology*, 17(1), 161. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0374-8>



- Schmidt, R. F., Lang, F., & Heckmann, M. (2011). *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*: Springer-Verlag.
- Shao, Q., Meng, L., Tse, G., Sawant, A. C., Zhuo Yi Chan, C., Bazoukis, G., . . . Liu, T. (2019). Newly proposed electrocardiographic criteria for the diagnosis of left ventricular hypertrophy in a Chinese population. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 24(2), e12602. <https://doi.org/10.1111/anec.12602>
- Siegel, R. J., & Roberts, W. C. (1982). Electrocardiographic observations in severe aortic valve stenosis: correlative necropsy study to clinical, hemodynamic, and ECG variables demonstrating relation of 12-lead QRS amplitude to peak systolic transaortic pressure gradient. *Am Heart J*, 103(2), 210-221. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(82\)90494-x](https://doi.org/10.1016/0002-8703(82)90494-x)
- Silberberg, J. S., Barre, P. E., Prichard, S. S., & Sniderman, A. D. (1989). Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney International*, 36(2), 286-290. <https://doi.org/10.1038/ki.1989.192>
- Snelder, S. M., van de Poll, S. W. E., de Groot-de Laat, L. E., Kardys, I., Zijlstra, F., & van Dalen, B. M. (2020). Optimized electrocardiographic criteria for the detection of left ventricular hypertrophy in obesity patients. *Clin Cardiol*, 43(5), 483-490. <https://doi.org/10.1002/clc.23333>
- Sokolow, M., & Lyon, T. P. (1949). The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J*, 37(2), 161-186. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(49\)90562-1](https://doi.org/10.1016/0002-8703(49)90562-1)
- Soliman, E. Z., Ambrosius, W. T., Cushman, W. C., Zhang, Z. M., Bates, J. T., Neyra, J. A., . . . Lewis, C. E. (2017). Effect of Intensive Blood Pressure Lowering on Left Ventricular Hypertrophy in Patients With Hypertension: SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Circulation*, 136(5), 440-450. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.028441>
- Sparapani, R., Dabbouseh, N. M., Gutterman, D., Zhang, J., Chen, H., Bluemke, D. A., . . . Soliman, E. Z. (2019). Detection of Left Ventricular Hypertrophy Using Bayesian Additive Regression Trees: The MESA. *J Am Heart Assoc*, 8(5), e009959. <https://doi.org/10.1161/jaha.118.009959>
- Stenvinkel, P., Carrero, J. J., Axelsson, J., Lindholm, B., Heimbürger, O., & Massy, Z. (2008). Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clin J Am Soc Nephrol*, 3(2), 505-521. <https://doi.org/10.2215/cjn.03670807>
- Strauer, B.-E. (1979). Myocardial oxygen consumption in chronic heart disease: role of wall stress, hypertrophy and coronary reserve. *The American Journal of Cardiology*, 44(4), 730-740. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(79\)90295-9](https://doi.org/10.1016/0002-9149(79)90295-9)
- Sun, G.-Z., Wang, H.-Y., Ye, N., & Sun, Y.-X. (2018). Assessment of Novel Peguero-Lo Presti Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy Criteria in a Large Asian Population: Newer May Not Be Better. *Canadian Journal of Cardiology*, 34(9), 1153-1157. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.05.013>
- Sundstrom, J., Lind, L., Arnlov, J., Zethelius, B., Andren, B., & Lithell, H. O. (2001). Echocardiographic and electrocardiographic diagnoses of left ventricular hypertrophy predict mortality independently of each other in a population of elderly men. *Circulation*, 103(19), 2346-2351. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.19.2346>
- Surawicz, B. (2000). Effect of heart rate on QRS voltage: A simple relation that escaped notice. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 11(1), 61-63. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2000.tb00737.x>
- Surawicz, B., Childers, R., Deal, B. J., Gettes, L. S., Bailey, J. J., Gorgels, A., . . . Heart Rhythm, S. (2009). AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Circulation*, 119(10), e235-240. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.191095>

- Tanaka, F., Komi, R., Nakamura, M., Tanno, K., Onoda, T., Ohsawa, M., . . . Asahi, K. (2020). Additional prognostic value of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in traditional cardiovascular risk assessments in chronic kidney disease. *J Hypertens*, 38(6), 1149-1157. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002394>
- United States Renal Data System. (2017). *USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States*. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2017.
- United States Renal Data System. (2018). *USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States*. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2018.
- United States Renal Data System. (2019). *USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States*. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2019
- Vatner, S. F., & Hittinger, L. (1993). Coronary vascular mechanisms involved in decompensation from hypertrophy to heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 22(4 Suppl A), 34a-40a. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(93\)90460-i](https://doi.org/10.1016/0735-1097(93)90460-i)
- Verdecchia, P., Angeli, F., Cavallini, C., Aita, A., Turturiello, D., De Fano, M., & Reboldi, G. (2019). Sudden Cardiac Death in Hypertensive Patients. *Hypertension*, 73(5), 1071-1078. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.119.12684>
- Verdecchia, P., Schillaci, G., Borgioni, C., Ciucci, A., Gattobigio, R., Zampi, I., & Porcellati, C. (1998). Prognostic value of a new electrocardiographic method for diagnosis of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 31(2), 383-390. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(97\)00493-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00493-2)
- Vittinghoff, E., & McCulloch, C. E. (2007). Relaxing the Rule of Ten Events per Variable in Logistic and Cox Regression. *American Journal of Epidemiology*, 165(6), 710-718. <https://doi.org/10.1093/aje/kwk052>
- von Olshausen, K. (2005). *EKG-Information: Vom Anfänger zum Profi: Steinkopff*.
- Wachtell, K., Bella, J. N., Liebson, P. R., Gerds, E., Dahlöf, B. r., Aalto, T., . . . Rokkedal, J. (2000). Impact of different partition values on prevalences of left ventricular hypertrophy and concentric geometry in a large hypertensive population: the LIFE study. *Hypertension*, 35(1), 6-12. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.35.1.6>
- Wakimoto, H., Izumida, N., Asano, Y., Hiraoka, M., Kawara, T., Hiejima, K., . . . Suzuki, F. (2000). Augmentation of QRS wave amplitudes in the precordial leads during narrow QRS tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 11(1), 52-60. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2000.tb00736.x>
- Wanner, C., Krane, V., Marz, W., Olschewski, M., Mann, J. F., Ruf, G., & Ritz, E. (2005). Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*, 353(3), 238-248. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043545>
- Weber, J. R. (1991). Left ventricular hypertrophy: Its prevalence, etiology, and significance. *Clinical Cardiology*, 14(S3), 13-17. <https://doi.org/10.1002/clc.4960140704>
- Wheeler, D. C., & Becker, G. J. (2013). Summary of KDIGO guideline. What do we really know about management of blood pressure in patients with chronic kidney disease? *Kidney International*, 83(3), 377-383. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.425>
- Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., . . . Desormais, I. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*, 39(33), 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- Xie, M., Burchfield, J. S., & Hill, J. A. (2013). Pathological ventricular remodeling: therapies: part 2 of 2. *Circulation*, 128(9), 1021-1030. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.001879>
- Xie, X., Liu, Y., Perkovic, V., Li, X., Ninomiya, T., Hou, W., . . . Wang, H. (2016). Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Kidney Dis*, 67(5), 728-741. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.10.011>
- Ye, N., Sun, G. Z., Zhou, Y., Wu, S. J., & Sun, Y. X. (2020). Influence of relative wall thickness on electrocardiographic voltage measures in left ventricular hypertrophy: a

- novel factor contributing to poor diagnostic accuracy. *Postgrad Med*, 132(2), 141-147.  
<https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1702799>
- Yeun, J. Y., Levine, R. A., Mantadilok, V., & Kaysen, G. A. (2000). C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 35(3), 469-476. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(00\)70200-9](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(00)70200-9)
- Zhou, S., Calhoun, H., & Rautaharju, P. (1994). Extracardiac factors influencing left ventricular hypertrophy classification models. Paper presented at the Computers in Cardiology 1994.
- Zoccali, C., Benedetto, F. A., Mallamaci, F., Tripepi, G., Giaccone, G., Stancanelli, B., . . . Malatino, L. S. (2004). Left ventricular mass monitoring in the follow-up of dialysis patients: Prognostic value of left ventricular hypertrophy progression. *Kidney International*, 65(4), 1492-1498. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00530.x>
- Zolty, R., Hynes, P., & Vittorio, T. (2008). Severe left ventricular systolic dysfunction may reverse with renal transplantation: uremic cardiomyopathy and cardiorenal syndrome. *American Journal of Transplantation*, 8(11), 2219-2224.  
<https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02407.x>