

Risikostratifizierung der Mortalität
bei Hämodialysepatienten
anhand spezifischer EKG-Veränderungen

Carolin Maria Schaller

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung einer Doktorin der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Susanne Kossatz

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Christoph Schmaderer
2. apl. Prof. Dr. Georg Schmidt

Die Dissertation wurde am 20.06.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.02.2023 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Kardiovaskuläre Komplikationen und Risikofaktoren bei Dialysepatienten.....	2
1.2 Das Elektrokardiogramm	4
1.3 Aktuelle Studienlage.....	6
1.3.1 Der prognostische Wert des Elektrokardiogramms	6
1.3.2 Auswirkungen der Dialysebehandlung auf das Elektrokardiogramm.....	8
1.4 Hypothesen und Zielsetzung	9
2 Material und Methoden	10
2.1 Studientyp.....	10
2.2 Patientenkollektiv	10
2.3 Klinische Untersuchungen und erhobene Parameter	11
2.3.1 Baselineparameter.....	11
2.3.2 Komorbiditäten und Risikofaktoren	11
2.3.3 Dialyseparameter	12
2.3.4 Laborparameter.....	13
2.3.5 Medikation	13
2.4 Endpunkte der Studie.....	13
2.5 EKG-Messungen.....	14
2.5.1 Messung des PQ-Intervalls.....	17
2.5.2 Messung des QRS-Intervalls.....	17
2.5.3 Messung des QTc-Intervalls.....	19
2.5.4 Auswertung der T-Welle in Ableitung aVR.....	20
2.5.5 Messung der Herzfrequenz.....	21
2.6 Statistische Auswertung.....	22
2.6.1 Auswertung der Basisdemographie	22
2.6.2 Varianzanalysen.....	22
2.6.3 Überlebenszeitanalysen.....	23
3 Ergebnisse	25
3.1 Basisdemographie der Dialysepatienten	25
3.1.1 Grunderkrankungen der terminalen Niereninsuffizienz.....	27
3.1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren	28
3.1.3 Manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen.....	28
3.1.4 Kardiovaskulär wirksame Medikation.....	29
3.1.5 Labor- und Dialyseparameter der Studienpopulation	30
3.2 Basischarakteristika in Bezug auf die EKG-Parameter.....	31
3.2.1 Basischarakteristika in Bezug auf die PQ-Intervalle	31
3.2.2 Basischarakteristika in Bezug auf die QRS-Intervalle.....	33
3.2.3 Basischarakteristika in Bezug auf die QTc-Intervalle	35
3.2.4 Basischarakteristika in Bezug auf die T-Wellen-Ausrichtung	37
3.3 Varianzanalysen mit Messwiederholung.....	39

3.3.1	Varianzanalyse mit Messwiederholung stratifiziert nach Mortalitätsereignis.....	42
3.4	Überlebenszeitanalysen.....	44
3.4.1	Kaplan-Meier-Kurven.....	44
3.4.1.1	Überlebenszeitanalyse unter Betrachtung des PQ-Intervalls	44
3.4.1.2	Überlebenszeitanalyse unter Betrachtung des QRS-Intervalls.....	46
3.4.1.3	Überlebenszeitanalyse unter Betrachtung des QTc-Intervalls	47
3.4.1.4	Überlebenszeitanalyse unter Betrachtung der T-Wellen-Ausrichtung	48
3.4.1.5	Überlebenszeitanalyse unter Betrachtung der Herzfrequenz	49
3.4.2	Cox-Regression	50
3.4.2.1	Cox- Regression zur Gesamtmortalität.....	50
3.4.2.2	Cox-Regression zur kardiovaskulären Mortalität.....	51
3.4.2.3	Cox-Regression für die nicht-kardiovaskuläre Mortalität	52
3.4.2.4	Cox-Regression der minimalen EKG-Intervalle	54
3.4.2.5	Cox-Regression der maximalen EKG-Intervalle.....	56
3.4.2.6	Cox-Regression der relativen Änderung der Intervalle vor und nach Dialyse.....	57
4	Diskussion.....	59
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	59
4.2	Diskussion des PQ-Intervalls und der Herzfrequenz	61
4.3	Diskussion des QRS-Intervalls	64
4.4	Diskussion des QTc-Intervalls.....	67
4.5	Diskussion der T-Wellen-Ausrichtung.....	70
4.6	Pathophysiologische Mechanismen bei Dialysepatienten.....	72
4.7	Limitationen	75
5	Zusammenfassung und Schlussfolgerung.....	76
	Abbildungsverzeichnis.....	78
	Tabellenverzeichnis	80
	Quellenverzeichnis.....	81
	Danksagung	89

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin konvertierendes Enzym (engl. angiotensin converting enzyme)
ANOVA	Varianzanalyse (engl. analysis of variance)
antihypert.	antihypertensiv
AT	Angiotensin
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
aVL	engl. augmented Voltage Left
aVR	engl. augmented Voltage Right
BLAEK	Bayerische Landesärztekammer
BMI	Körpermasseindex (engl. body mass index)
bpm	Schläge pro Minute (engl. beats per minute)
BUN	Blut-Harnstoff-Stickstoff (engl. blood urea nitrogen)
bzw.	beziehungsweise
ca.	ungefähr (latein. circa)
CCI	Charlson-Komorbiditäts-Index
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (engl. chronic obstructive pulmonary disease)
CRP	C-reaktives Protein
d	Tag (latein. dies)
d.h.	das heißt
df	Freiheitsgrade (engl. degrees of freedom)
Dialysebehandl.	Dialysebehandlung
DiZ	Dialyse im Zentrum
dl	Deziliter
eff.	effektiv
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (engl. estimated)
EKG	Elektrokardiogramm
engl.	englisch
et al.	und andere (latein.)
F	Frauen
g	Gramm
h	Stunde (latein. hora)
HDL	High Density Lipoprotein
HF	Herzfrequenz
HR	Hazard Ratio
hsCRP	hochsensitives C-reaktives Protein
ICD	Implantierbare Cardioverter-Defibrillatoren
iPTH	intaktes Parathormon
IQR	Interquartilbereich (engl. interquartile range)

ISO	engl. International Standards Organization
kardiovask.	kardiovaskulär
KfH	Kuratorium für Heimdialyse (Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V.)
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
korr.	korrigiert
Kt/V	K (engl. Clearance) x t (effektive Dialysezeit in min) / V (Körperwassergehalt)
L	Liter
latein.	lateinisch
LDL	Low Density Lipoprotein
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
M	Männer
m	Meter
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmol	Millimol
mon	Monat (latein. mensis)
ms	Millisekunden
MW	Mittelwert
n	Anzahl (engl. number)
ng	Nanogramm
NT-pro-BNP	N-Terminal prohormone of Brain Natriuretic Peptide
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDF	Portable Document Format
pg	Pikogramm
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TUM	Technische Universität München
VHF	Vorhofflimmern
vs.	gegenüber (latein. versus)
WPW	Wolff-Parkinson-White Syndrom
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

Die chronische Niereninsuffizienz stellt sowohl in Deutschland als auch weltweit ein ernstzunehmendes Gesundheitsproblem dar. Die weltweite Prävalenz beträgt 10-15 % aller Menschen über 18 Jahren und steigt mit zunehmendem Alter an (Hallan et al. 2006; Zhang & Rothenbacher 2008). 20 % der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz bilden im Verlauf eine terminale, dialysepflichtige Niereninsuffizienz aus (Grassmann et al. 2005; Saran et al. 2019; Tereshchenko et al. 2016). Aufgrund der alternden Bevölkerung, verbunden mit einer Zunahme an multimorbiden Patienten, nimmt die Relevanz von Nierenersatzverfahren immer mehr zu. Laut Prognose des Statistischen Bundesamtes steigt die Zahl der über 67-Jährigen bis 2040 auf 21,4 Millionen an (Destatis 2019). Im Jahr 2018 betrug die Zahl der Patienten, die erstmalig eine Nierenersatztherapie begonnen haben, etwa 12.000 (Chatfield 2019). Derzeit werden in Deutschland etwa 80.000 und weltweit über zwei Millionen Menschen mit einem Nierenersatzverfahren behandelt (Couser et al. 2011; Frei & Schober-Halstenberg 1999; Girndt 2016). Die jährlichen Kosten betragen je nach Dialyseart ca. 40.000 Euro pro Patient (Weinreich 2020). Auch die Lebenserwartung und Lebensqualität der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist von der Art des Nierenersatzverfahrens abhängig. Patienten, die eine Nierentransplantation erhalten, haben eine höhere Lebenserwartung als Dialysepatienten (Wolfe et al. 1999). Diese Option steht jedoch nicht allen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zur Verfügung. Die am häufigsten angewandten Nierenersatzverfahren bei terminal niereninsuffizienten Patienten sind die Häm- und Peritonealdialyse. Die Hämodialyse stellt das am häufigsten eingesetzte Verfahren dar, um die Nierenfunktion zu ersetzen (Hashemi et al. 2018). Dabei handelt es sich um ein extrakorporales Blutreinigungsverfahren, bei dem mittels eines Dialysators und einer semipermeablen Membran harnpflichtige Substanzen und Wasser maschinell aus dem Blut der Patienten eliminiert und Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts korrigiert werden. Der Vorgang einer Hämodialyse dauert zwischen drei bis vier Stunden und wird etwa zwei- bis dreimal wöchentlich durchgeführt (Zazzeroni et al. 2017). Trotz der technischen Fortschritte im Bereich der Nierenersatzverfahren sind Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz im Vergleich zur Normalbevölkerung einer deutlich erhöhten Letalität ausgesetzt. Die mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit an der Dialyse beträgt fünf bis sieben Jahre (Chandrashekar et al. 2014; Saran et al. 2019).

1.1 Kardiovaskuläre Komplikationen und Risikofaktoren bei Dialysepatienten

Das Risiko für einen kardiovaskulär verursachten Tod ist bei Dialysepatienten 10- bis 20-fach höher im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (Cheung et al. 2004; Levey et al. 1998). Mit zunehmendem Verlust der Nierenfunktion steigt die kardiovaskuläre Letalität überproportional an (Hallan et al. 2012; Shlipak et al. 2002). Kardiovaskuläre Todesursachen stellen bei Dialysepatienten mit 40-60 % der jährlichen Mortalitätsraten den größten Anteil der Todesursachen dar (Go et al. 2004; Saran et al. 2019; Shapira & Bar-Khayim 1992). Den größten Anteil an der kardiovaskulären Mortalität bei Dialysepatienten hat der plötzliche Herztod inne, mit 70 % der kardiovaskulären Mortalität (Zachariah et al. 2015). Weitere kardiale Manifestationen, die zum Tod von Dialysepatienten führen können, stellen ischämische Herzerkrankungen, Arrhythmien, Kardiomyopathien und Herzklappenerkrankungen dar (Cheung et al. 2000; Saran et al. 2019; Zachariah et al. 2015).

Zu den traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren in der Allgemeinbevölkerung zählen unter anderem arterielle Hypertonie, Koronare Herzkrankheit, Dyslipidämie und Diabetes mellitus (Assmann et al. 1997; Kannel & McGee 1979). Die ausschließliche Betrachtung dieser Risikofaktoren scheint für Dialysepatienten keine ausreichende Erklärung der hohen kardiovaskulären Sterblichkeit zu ermöglichen (Ajiro et al. 2007; Anker et al. 2016; Huang et al. 2013). Bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz spielen weitere spezifische Risikofaktoren eine bedeutende Rolle für die Risikostratifizierung (Zoccali et al. 2005).

Zu diesen für Dialysepatienten spezifischen Risikofaktoren zählen unter anderem Mangelernährung, toxische Effekte der Urämie, Anämie, Hyperparathyreoidismus, kardiovaskuläre Kalzifikationen, linksventrikuläre Hypertrophie und Pathologien des autonomen Nervensystems (Ardhanari et al. 2014; Cheung et al. 2000; Fujii et al. 2018; Jassal et al. 1997; Ortiz et al. 2011; Parfrey & Foley 1999; Stenvinkel 2001; Wang et al. 2018). Insbesondere durch die Dialysebehandlungen, die mit schnellen Elektrolyt- und hämodynamischen Veränderungen, schneller Oxygenierung und Änderungen des Säure-Basen-Haushalts einhergehen, sind Dialysepatienten einem hohen arrhythmogenen Potential ausgesetzt (Meier et al. 2001; Samanta et al. 2019; Schüttler et al. 2020; Shapira & Bar-Khayim 1992).

Aufgrund der hohen prognostischen Relevanz hat sich auch die Gruppe um Parekh et al. in der PACE-Studie (Predictors of Arrhythmic and Cardiovascular risk in End-stage renal disease) mit Risikofaktor-Modellen zur Erklärung der hohen Inzidenz von kardiovaskulärer Mortalität bei terminal niereninsuffizienten Patienten beschäftigt (Parekh et al. 2015).

Tabelle 1: Allgemeine und spezifische kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Dialysepatienten in Anlehnung an Parekh et al. und Parfrey & Foley.

kardiovaskuläre Risikofaktoren in der Allgemeinbevölkerung	kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Dialysepatienten
arterielle Hypertonie	Proteinurie
Dyslipidämie	oxidativer Stress
Diabetes mellitus	Anämie
Nikotinabusus	Homozysteinämie
Adipositas	Inflammation
familiäre Belastung	Störung des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels
	Sympathikusaktivierung
	Störung der Hämostase
	linksventrikuläre Hypertrophie

Tabelle 1 gibt in Anlehnung an Parekh et al. und Parfrey & Foley einen Überblick über die traditionellen und die spezifisch für Dialysepatienten geltenden kardiovaskulären Risikofaktoren (Parekh et al. 2015; Parfrey & Foley 1999).

Aufgrund des breiten Spektrums an Einflussfaktoren und deren prognostischer Relevanz ist eine detaillierte Betrachtung kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Hämodialysepatienten in der klinischen Routine unumgänglich.

Es ist daher notwendig ein zuverlässiges, nicht invasives und kostengünstiges Werkzeug zu finden, um eine bessere kardiovaskuläre Risikostratifizierung zu erreichen und präventiv einzugreifen.

1.2 Das Elektrokardiogramm

Ein wichtiges diagnostisches Instrument zur Detektion von kardiovaskulären Erkrankungen stellt das Elektrokardiogramm (EKG) dar. Es bietet einen umfassenden Überblick über die Herzfrequenz, den Rhythmus sowie die elektrische Aktivität von Herzvorhöfen und Herzkammern. Vorteil der Elektrokardiografie ist, dass sie ein einfaches, routinemäßig eingesetztes, schnell durchzuführendes und nicht invasives Diagnoseverfahren darstellt.

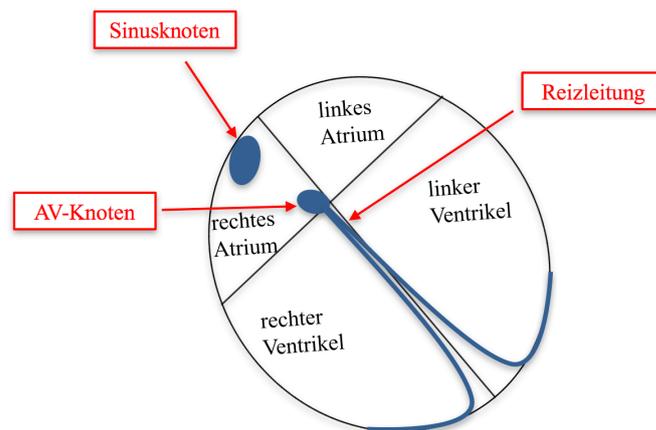


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Erregungsbildung und Erregungsleitung des Herzens.

Jeder Pumpfunktion des Herzens geht eine elektrische Erregung voraus, die normalerweise vom Sinusknoten ausgeht und über den AV-Knoten und das Erregungsleitungssystem zu den Herzmuskelzellen läuft, wie in Abbildung 1 gezeigt wird. Erregungsbildungs-, Erregungsleitungs- und Erregungsrückbildungsstörungen können in Zusammenschau mit dem klinischen Bild Hinweise auf kardiale Erkrankungen, deren Lokalisation und mögliche Ursachen geben (Barold 2003; Yang et al. 2015).

Erregungsleitungsstörungen des Herzens können klinisch mithilfe von elektrokardiografischen Parametern und ihren Intervallen (PQ-, QRS-, QTc-Intervall und T-Welle) detektiert werden.

Das PQ-Intervall repräsentiert im Oberflächen-EKG die Dauer der atrioventrikulären Überleitung und definiert die Zeit vom Beginn der Vorhoferregung (Sinusknotenerregung) bis zum Beginn der Kammererregung. Die Dauer dieser Überleitungszeit beträgt normalerweise 120-200 ms und setzt sich zusammen aus der Summe der Überleitungszeiten der Vorhöfe, des AV-Knotens und des His-Purkinje-Systems (Lepeschkin 1951).

Der QRS-Komplex entspricht der intraventrikulären Erregungsausbreitung beider Kammern und zeigt die Erregungsleitung in den Kammerschenkeln, den Faszikeln, dem Purkinje-Fasersystem und die Erregung des Ventrikelmyokards. Der normale QRS-Komplex hat eine Breite von 60-100 ms und ist alters- und geschlechtsabhängig (Lepeschkin & Surawicz 1952; Macfarlane et al. 1994; Surawicz et al. 2009). Pathologien der intraventrikulären Erregungsausbreitung können sich in Verlängerungen der QRS-Dauer oder Deformationen des Komplexes äußern. Eine Verzögerung der intraventrikulären Erregungsausbreitung wird objektivierbar, wenn sie zu einer Verbreiterung von $QRS \geq 120$ ms führt und ist dann als kompletter Schenkelblock definiert (Bonow et al. 2011). Ursächlich dafür können unter anderem die Koronare Herzkrankheit, der Herzinfarkt, die ventrikuläre Hypertrophie, die Myokarditis und Kardiomyopathien sein.

Die QT-Zeit ist eine Messgröße, die die Gesamtdauer der intraventrikulären Erregung repräsentiert. Sie entspricht dem Zeitintervall vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle. Die QT-Zeit wird so zunächst als absolute QT-Zeit gemessen. Da die QT-Dauer von der Herzfrequenz abhängt und bei Tachykardie ab- und bei Bradykardie zunimmt, dient die frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc) als Vergleichswert. Als Normwert der QTc-Zeit wird ein Intervall bis 440 ms (+/- 15 %) angesehen (P. Rautaharju et al. 2009). Das QTc-Intervall ist ein dynamischer und stark anfälliger Parameter. Elektrolytveränderungen, Säure-Basen-Veränderungen, wie es bei Dialysepatienten häufig vorkommt, sowie oben genannte kardiale Erkrankungen können sowohl das QRS-Intervall als auch das QTc-Intervall beeinflussen (Das 1990; P. M. Rautaharju et al. 2004). Verlängerungen der QTc-Zeit können angeboren oder erworben sein, aber auch sporadisch auftreten. Medikamente, wie trizyklische Antidepressiva oder Antibiotika können ebenfalls zu einer QTc-Prolongation führen. Insbesondere wegen der Gefahr der Entstehung ventrikulärer Arrhythmien durch eine Intervall-Verlängerung ist die QTc-Zeit ein wichtiger Parameter in der kardialen Risikostratifizierung (Surawicz 1987; Trinkley et al. 2013).

Die T-Welle entsteht durch die Repolarisation des Myokards und bildet die Terminalphase der intraventrikulären Erregungsrückbildung ab. In Ableitung aVR stellt sich diese regelhaft in negativer Ausrichtung dar. Eine positive T-Welle in aVR kann als eine gespiegelte T-Welle der lateralen Ableitungen betrachtet werden und somit Ausdruck einer Repolarisationsstörung der apikalen Region des Herzens sein (P. Rautaharju et al. 2009).

1.3 Aktuelle Studienlage

1.3.1 Der prognostische Wert des Elektrokardiogramms

Trotz der hohen Verfügbarkeit, den geringen Kosten und dem großen Nutzen gehören EKG-Untersuchungen bisher in den meisten Dialysezentren bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht zur Routine (Deo et al. 2016; Skampardoni et al. 2019). Auch die prognostische Relevanz oben genannter EKG-Parameter ist bei Dialysepatienten bislang nur unzureichend untersucht. Aufgrund der hohen kardiovaskulären Mortalität ist es für Dialysepatienten jedoch von besonderer Bedeutung den prognostischen Nutzen oben genannter EKG-Parameter zu untersuchen, um kardiovaskuläre Komplikationen frühzeitig zu erkennen, Pathomechanismen zu erklären und das kardiovaskuläre Risiko zu senken. Der plötzliche Herztod stellt bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz die Haupttodesursache dar (Go et al. 2004; Saran et al. 2019). Es wird angenommen, dass der plötzliche Herztod in der Allgemeinbevölkerung in 80 % der Fälle auf ventrikuläre Rhythmusstörungen zurückzuführen ist (Zipes et al. 2006). Bei Dialysepatienten wird vermutet, dass eher Bradyarrhythmien als Tachyarrhythmien zu der erhöhten Anzahl eines plötzlichen Herztodes als finales Ereignis führen (Genovesi et al. 2019; Rogovoy et al. 2019; Roy-Chaudhury et al. 2018; Sacher et al. 2018; Saran et al. 2019). Da den Arrhythmien häufig ventrikuläre Leitungsstörungen und Pathologien der De- und Repolarisation vorausgehen, stellt das Elektrokardiogramm ein wichtiges Instrument dar. Damit lassen sich Veränderungen und kardiale Auffälligkeiten frühzeitig erkennen und Arrhythmien möglicherweise verhindern (Wellens et al. 2014). Dabei spielen EKG-Parameter, die die Leitungsbahnen repräsentieren und durch die sich Leitungsstörungen ausdrücken, auch für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eine wichtige Rolle (Deo et al. 2016). Dass insbesondere Erregungsleitungsstörungen auch für Dialysepatienten von besonderer Relevanz sind, lässt eine aktuelle Arbeit von Ajam et al. vermuten. Dabei zeigten sich bei Hämodialysepatienten signifikant längere EKG-Intervalle (PR-, QRS-, QTc-Intervalle) als bei Patienten in frühen Stadien chronischer Niereninsuffizienz (Ajam et al. 2020).

Im Gegensatz zu Dialysepatienten hat sich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion der diagnostische und prognostische Wert oben genannter EKG-Intervalle seit langer Zeit etabliert (Surawicz 1987). Insbesondere das QTc-Intervall ist dabei in den Fokus vieler Studien gerückt. Eine Verlängerung des QTc-Intervalls $\geq 450/460$ ms hat sich in der Allgemeinbevölkerung als unabhängiger Risikofaktor für ventrikuläre Arrhythmien und damit einhergehend für eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität etabliert (Robbins et al. 2003; Straus et al. 2006). Verschiedene Studien belegten auch die wichtige Rolle der positiven T-Wellen-Amplitude in der Ableitung aVR als wichtigen unabhängigen prognostischen Parameter für die kardiovaskuläre Mortalität in der Allgemeinbevölkerung (Anttila et al. 2011; Badheka et al. 2013; Tan et al. 2008).

Auch war der prognostische Nutzen oben genannter EKG-Intervalle in früheren Stadien der chronischen Niereninsuffizienz Gegenstand vorangehender Arbeiten. Dabei zeigte sich, dass bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz Pathologien des EKGs ein häufiges Phänomen darstellen. Eine Studie von Dobre et al. hat gezeigt, dass eine eGFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ mit starken elektrokardiografischen Auffälligkeiten, wie Erregungsleitungs- und -rückbildungsstörungen, sowie einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden war (Dobre et al. 2012). Eine andere Studie von Kestenbaum et al. untersuchte, welche EKG-Parameter im Speziellen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung für kardiovaskuläre Komplikationen relevant sind. Dabei zeigte sich, dass ein pathologisch verlängertes QRS-Intervall bei Patienten mit und ohne chronische Niereninsuffizienz mit einem signifikanten Anstieg der Mortalität assoziiert war (Kestenbaum et al. 2007). Eine wegweisende Arbeit der jüngeren Vergangenheit von Deo et al. verfolgte einen ähnlichen Ansatz. Hierbei wurde der prognostische Nutzen einzelner EKG-Parameter, wie dem PR-, dem QRS- und QTc-Intervall, bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz untersucht (Deo et al. 2016).

Im Gegensatz dazu gibt es für Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz bisher nur eine begrenzte Anzahl an Langzeitstudien, die sich mit der prognostischen Relevanz von elektrokardiografischen Parametern zur Risikostratifizierung der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität befassen. Eine Follow-up-Studie von Abe et al. befasste sich im Jahr 1996 neben den Auswirkungen der Dialyse auf das Auftreten von elektrokardiografischen Veränderungen auch mit dem Auftreten von kardialen Komplikationen bei Dialysepatienten. Dabei zeigte sich bei Dialysepatienten ($n = 221$) im Vergleich zu Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sowie zu Nierengesunden eine Zunahme von Herzrhythmusstörungen und ein Anstieg der Mortalität nach fünf Jahren (Abe et al. 1996). Ein spezifischer Parameter, der häufig im Fokus der Untersuchungen bei Dialysepatienten stand, stellt das QTc-Intervall dar. Suzuki et al. gelang es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von ventrikulären Arrhythmien und ventrikulären Leitungsstörungen in Form von verlängerten QTc-Intervallen herzustellen (Suzuki et al. 1998). Zwei Arbeiten von Hage et al. und Genovesi et al. beschrieben nach einem medianen Follow-up von drei bis vier Jahren, dass ein pathologisch verlängertes QTc-Intervall bei Dialysepatienten einen unabhängigen Risikofaktor für die Gesamtmortalität darstellt (Genovesi et al. 2013; Hage et al. 2010).

Einen anderen Ansatz verfolgte eine Publikation von Jaroszynski et al., die sich mit der prognostischen Rolle der T-Wellen-Amplitude in Ableitung aVR beschäftigte (Jaroszynski et al. 2015). Jaroszynski et al. befassten sich 2015 in ihrer Arbeit erstmals mit der Prävalenz und dem prädiktiven Wert bei einer dialysepflichtigen Population. Sie konnten zeigen, dass das Vorhandensein einer positiven T-Welle in Ableitung aVR einen unabhängigen Risikofaktor für die kardiovaskuläre Mortalität darstellt (Jaroszynski et al. 2015).

Allgemein muss man jedoch anmerken, dass die Schwächen der eben genannten Langzeitstudien in Bezug auf Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz insbesondere in kleinen Fallzahlen, kurzen Beobachtungszeiträumen sowie der Fokussierung auf einzelne EKG-Parameter bestehen (Genovesi et al. 2013; Hage et al. 2010; Jaroszynski et al. 2015).

1.3.2 Auswirkungen der Dialysebehandlung auf das Elektrokardiogramm

Wie zu Beginn erwähnt, unterliegen Dialysepatienten aufgrund der starken Nierenschädigung ($\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) und des eingangs genannten spezifischen Risikoprofils einem besonders hohen Risiko an kardiovaskulären Ursachen zu versterben. Daher sind Instrumente und Methoden zur Risikobewertung und prognostischen Einschätzung hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität nicht automatisch von der Allgemeinbevölkerung auf Dialysepatienten übertragbar. Dabei ist der Einfluss der Niereninsuffizienz genauso von Bedeutung wie die Dialysebehandlung selbst (Foley et al. 2011). Eine Arbeit von Kimura et al. konnte bereits im Jahr 1989 zeigen, dass das Risiko für Arrhythmien während und nach der Dialyse deutlich höher war als vor Beginn der Dialysebehandlung (Kimura et al. 1989). Mehrere Studien befassten sich mit dem zeitlichen Zusammenhang zwischen der Dialysebehandlung und dem Auftreten von kardialen Komplikationen, wie Arrhythmien und dem plötzlichen Herztod (Bleyer et al. 2006; Genovesi et al. 2019; Genovesi et al. 2009; Kalra et al. 2018).

Nur wenige Arbeiten haben sich jedoch mit den Auswirkungen der Dialysebehandlung auf einzelne EKG-Parameter, wie dem PQ-, dem QRS- oder dem QTc-Intervall befasst (Astan et al. 2015; Genovesi et al. 2008; Ozportakal et al. 2017; Shapira & Bar-Khayim 1992). Insbesondere die Zusammenhänge zwischen den einzelnen EKG-Parametern sowie die Auswirkungen bei gleichzeitigem Vorliegen mehrerer pathologischer EKG-Parameter auf die Mortalität sind bislang bei Hämodialysepatienten nur unzureichend untersucht. Zudem ist der optimale Zeitpunkt der Parameterbestimmung bislang umstritten. Bei einigen Arbeiten wurde häufig nur die Veränderung der EKG-Parameter vor Dialyse mit einem Zeitpunkt nach Dialyse verglichen. So zeigte sich bei Ozportakal et al. eine verlängerte QRS- und QTc-Dauer am Ende der Dialysebehandlung und eine Assoziation dieser Parameterveränderungen mit der Calcium-Konzentration und der Ultrafiltration (Ozportakal et al. 2017). Auch Tezcan et al. berichteten in ihrer Arbeit bei Betrachtung der Vorhofdepolarisation (P-Welle) von einer Verlängerung der maximalen P-Welle (P_{max}) im Verlauf der Dialysebehandlung (Tezcan et al. 2004).

Um eine bessere Vergleichbarkeit einzelner Studien zu gewährleisten, ist es daher notwendig, die mit der Dialyse einhergehenden Veränderungen in Bezug zu einem bestimmten Messzeitpunkt zu setzen.

1.4 Hypothesen und Zielsetzung

Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz haben eine schlechte Prognose und ein hohes Risiko an kardiovaskulären Komplikationen zu versterben. Dabei scheinen insbesondere Arrhythmien eine wichtige Rolle für Dialysepatienten zu spielen. Da den Arrhythmien häufig ventrikuläre Leitungsstörungen und Pathologien der De- und Repolarisation vorausgehen, stellt das Elektrokardiogramm ein wichtiges Instrument dar, um diese frühzeitig zu detektieren.

Für diese Arbeit stellt sich die Frage, ob pathologisch veränderte EKG-Parameter der Erregungsausbreitung und Repolarisation (PQ-, QRS-, QTc-Intervall und T-Welle) neben den bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren in der Lage sind als unabhängige Risikofaktoren für das hohe kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko von Patienten im Stadium der terminalen Niereninsuffizienz zu fungieren.

Auch die Zusammenhänge zwischen einzelnen EKG-Parametern sowie die Auswirkungen bei gleichzeitigem Vorliegen mehrerer pathologischer EKG-Parameter auf die Mortalität sind Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Weiterhin sollen durch die Betrachtung dieser EKG-Parameter vor, während und nach der Dialysebehandlung Einflüsse elektrophysiologischer Veränderungen untersucht werden.

Auf Grundlage der bisher vorhandenen Evidenz wird erwartet, dass pathologische Leitungszeiten (supra- und/oder ventrikulär) mit einer erhöhten (kardiovaskulären) Mortalität bei Dialysepatienten einhergehen. Zudem wird erwartet, dass eine positive T-Welle in der Ableitung aVR ebenfalls mit einer erhöhten (kardiovaskulären) Mortalität bei Dialysepatienten einhergeht.

Eine weitere Hypothese dieser Arbeit besteht darin, dass sich die einzelnen EKG-Parameter im Verlauf der Dialyse ändern und das Ausmaß dieser Änderung prädiktiv für die Mortalität ist.

Ziel der Arbeit ist es somit auf Grundlage der erhobenen EKG-Parameter Risikokonstellationen zu entwickeln, um die Risikoprädiktion bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz zu verbessern.

2 Material und Methoden

2.1 Studientyp

Die ISAR- (rISk strATification in end stage Renal disease) Studie ist als große longitudinale prospektive Multi-Center-Studie angelegt, um den Verlauf und die prognostischen Faktoren von kardiovaskulären und renalen Erkrankungen im Hinblick auf Dialysepatienten besser zu verstehen. Die Studie wurde nach der Deklaration von Helsinki angelegt und von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der TUM sowie der BLAEK freigegeben (Schmaderer, Tholen et al. 2016). Die Patienten wurden durch die behandelnden Ärzte über Art und Ablauf der Untersuchungen aufgeklärt und bestätigten vorab schriftlich ihr Einverständnis.

2.2 Patientenkollektiv

In die ISAR-Studie wurden im Zeitraum von April 2010 bis Januar 2014 519 Patienten eingeschlossen und für einen Zeitraum von zwei und sechs Jahren verlaufsbeobachtet.

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte aus 17 Dialysezentren in München und dem Münchner Umland. Im Einzelnen waren dies die Dialyse der Abteilung für Nephrologie der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar, das KfH Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation Nierenzentrum München-Schwabing, die Dialysepraxis München-Bogenhausen, die Dialysepraxis München-Neuperlach, das KfH-Nierenzentrum München-Giesing, Dialyse im Zentrum (DiZ) München-Sendling, DiZ München-Solln, das KfH-Nierenzentrum München-Harlaching, das KfH Nierenzentrum Weißenburg, das KfH Nierenzentrum München-Laim, das KfH Nierenzentrum Neuried, das KfH Nierenzentrum Oberschleißheim, das KfH Nierenzentrum Unterhaching, das Dialysezentrum München Nord, das KfH Nierenzentrum Dillingen, die Praxen Dr. Braun Dingolfing und das KfH Gesundheitszentrum Altötting.

Einschlusskriterien der ISAR-Studie sind im Studienprotokoll von Schmaderer et al. beschrieben. Es konnten Patienten über 18 Jahren mit einer dialysepflichtigen chronischen Niereninsuffizienz, deren Dialysebehandlung seit mehr als 90 Tagen andauerte, eingeschlossen werden (Schmaderer et al. 2016).

Patienten konnten nicht eingeschlossen werden, wenn folgende Ausschlusskriterien vorlagen: systemische Infektion; bestehende Schwangerschaft; maligne Erkrankung, die ein Überleben > 24 Monate unwahrscheinlich macht, oder fehlendes Einverständnis des Patienten.

In Bezug auf die elektrokardiografischen Messungen wurden in Anlehnung an Deo et al. weitere Ausschlusskriterien definiert (Deo et al. 2016):

- Das Fehlen eines 24-Stunden-EKGs bei Einschluss
- Nach Betrachtung aller Messzeitpunkte konnte für den jeweiligen EKG-Parameter kein Wert bestimmt werden
- Das Vorliegen von Vorhofflattern, permanentem Vorhofflimmern oder atrialer Tachykardien
- Das Vorliegen eines Schrittmachers/ ICDs
- Das Vorhandensein eines pathologischen PQ-Intervalls (< 100 ms)

2.3 Klinische Untersuchungen und erhobene Parameter

Die Studienteilnehmer unterzogen sich zu Beginn der Studie einer Basisuntersuchung und wurden nachbeobachtet. Im Studienprotokoll ist eine Nachbeobachtung von insgesamt 72 Monaten vorgesehen. Die Basisuntersuchung umfasste neben der Erhebung von Basisparametern und Komorbiditäten auch die Durchführung einer 24-Stunden-12-Kanal-EKG-Messung, einer 24-Stunden-Blutdruckmessung und die Messung der Pulswellengeschwindigkeit sowie der Laborparameter. Weiterhin wurden im Rahmen der Studie neben Gefäßanalysen am Augenhintergrund auch neurokognitive Testungen durchgeführt. Die Patienten konnten einzelne der genannten Untersuchungen ablehnen. Die Ergebnisse und der prognostische Nutzen der Messungen der Langzeitblutdruckwerte und Pulswellengeschwindigkeit sind ebenso wie die Augen- und neurokognitiven Untersuchungen eigenständige Forschungsarbeiten der Arbeitsgruppe. Für weitere Details sei auf das Studienprotokoll verwiesen (Schmaderer et al. 2016). Die Daten im Verlauf wurden anhand der Patientenakten und Quartalsabnahmen ermittelt.

2.3.1 Baselineparameter

Als Baselineparameter wurden in dieser Studie im Rahmen der Erstuntersuchung das Alter des Patienten, das Geschlecht, die Körpergröße, das Körpergewicht und der Body Mass Index erhoben.

2.3.2 Komorbiditäten und Risikofaktoren

Als Grunderkrankung wurde in der ISAR-Studie diejenige Diagnose definiert, die zur chronischen Niereninsuffizienz mit konsekutiver Dialysepflicht führte. Deren Identifikation gelang anhand der Diagnoselisten der einzelnen Dialysezentren. Es wurden 12 ursächliche Erkrankungsgruppen unterschieden: Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, Glomerulonephritis, Systemerkrankung, Nierentumor, lymphoproliferative Erkrankung, infektiöse Ursache, hereditäre Erkrankung, Refluxnephropathie, Kontrastmittelnephropathie, toxische Genese sowie Niereninsuffizienz sonstiger Genese. Zu den erhobenen Informationen im Rahmen der Basisuntersuchung zählten weiterhin die

Komorbiditäten der Patienten. Die entsprechenden Angaben wurden sowohl anamnestisch als auch anhand der Patientenakte erfasst. Hierbei wurden neben Diabetes mellitus, Nikotinabusus, arterieller Hypertonus und Hypercholesterinämie auch das Vorliegen von kardiovaskulären und pulmonalen Vorerkrankungen erhoben. Zu den kardiovaskulären Vorerkrankungen zählten im Einzelnen die Koronare Herzkrankheit, die Herzinsuffizienz, die Linksherzhypertrophie, die hypertensive Herzkrankheit, die periphere arterielle Verschlusskrankheit, Herzrhythmusstörungen, Herzklappenerkrankungen und zentrale vaskuläre Ereignisse, wie der Apoplex und die transitorische ischämische Attacke. Für die vorliegende Arbeit sind insbesondere das Vorliegen von Vorhofflimmern und das Vorhandensein eines Herzschrittmachers relevant, das bei allen Patienten bei Einschluss in die Studie dokumentiert und zusätzlich bei der Analyse der einzelnen EKGs evaluiert wurde (Hagmair et al. 2017). Zu den pulmonalen Erkrankungen wurden die pulmonale Hypertension, das Vorliegen einer COPD oder einer Lungenfibrose gezählt. Neben den kardiovaskulären und pulmonalen Vorerkrankungen wurde im Rahmen der Studie auch das Vorhandensein von infektiösen, onkologischen, gastrointestinalen, rheumatischen und psychiatrischen Erkrankungen erfasst. Alle Komorbiditäten wurden im Charlson-Komorbiditäts-Index (CCI) zusammengefasst, der für Dialysepatienten angepasst wurde. Dieser umfasst elf gewichtete Komorbiditäten (Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Apoplex und transitorische ischämische Attacke, pAVK, Herzrhythmusstörung, andere Herzerkrankung, COPD, gastrointestinale Blutung, Lebererkrankungen, Tumorleiden, Diabetes mellitus) (Liu et al. 2010).

2.3.3 Dialyseparameter

Im Rahmen der zu den oben genannten Zeitpunkten stattgefundenen Untersuchungen wurden bei allen Patienten Parameter erhoben, die die Dialysebehandlung betrafen. Zu den erhobenen dialyseassoziierten Parametern zählte das Dialyseschema. Behandlungsrhythmus und Zeitpunkt der wöchentlichen Dialysebehandlung wurden dokumentiert. Weiterhin wurde der Zeitpunkt der ersten Dialysebehandlung festgehalten und unter Beachtung von Unterbrechungen und Nierentransplantationen in der Vorgeschichte eine Dialysedauer in Monaten bestimmt. Informationen zu dem Dialysat, der verwendeten Antikoagulation, der Ultrafiltration, dem Volumenentzug, dem Trockengewicht und dem Dialyseregime wurden dem Dialyseprotokoll entnommen. Zur Abschätzung der Therapieeffektivität wurde der zum Zeitpunkt der Untersuchung aktuellste Dialysequalitätsmarker Kt/V-Wert herangezogen.

2.3.4 Laborparameter

Für die Serumchemie wurden die Blutabnahmen der Dialysezentren herangezogen, die am nüchternen Patienten mindestens einmal pro Quartal in ISO-zertifizierten Laboren bestimmt wurden. Für die Analyse wurden die Werte verwendet, deren Abnahmezeitpunkt am nächsten am Einschlussdatum der Patienten in die Studie lag.

2.3.5 Medikation

Zur Erfassung der Medikation wurde die Einnahme von ACE-Hemmern, beta-Blockern, Diuretika, Statinen, Vasodilatoren, Angiotensin-1-Rezeptor-Blockern, Calcium-Kanal-Blockern, anderen antihypertensiven Medikamenten (Renin-Inhibitoren und alpha-Blocker) und einer Antikoagulation erhoben. Weiterhin wurde bei der Dokumentation der medikamentösen Einstellung eines Diabetes mellitus zwischen oralen-, Insulin-basierten und kombinierten Therapieschemata unterschieden.

2.4 Endpunkte der Studie

Die Ereignisse wurden vom Tag des Einschlusses über einen medianen Nachbeobachtungszeitraum von 3,56 (2,44; 4,71) Jahren erfasst. Als Endpunkte wurden die Gesamtmortalität, die kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Mortalität definiert.

Während des medianen Follow-ups von 3,56 Jahren starben 80 (26,58 %) von 301 Patienten. Bei 33 (41,25 %) der 80 verstorbenen Patienten ließ sich eine kardiovaskuläre Ursache identifizieren. An nicht-kardiovaskulären Ursachen verstarben 47 (58,75 %) Patienten.

Zu den kardiovaskulären Ereignissen (n = 33) wurden im Rahmen der ISAR-Studie das Auftreten eines plötzlichen Herztodes (n = 11), eines Myokardinfarktes (n = 4), einer Herzinsuffizienz (n = 5) und eines zerebralen Apoplex (n = 2) mit nachfolgendem Tod gezählt. Der Tod in Folge von kardiovaskulären Eingriffen (n = 2) sowie sonstigen kardiovaskulären Todesursachen (n = 9), wie mesenterialer Ischämie, zählten ebenfalls zu den erfassten kardiovaskulären Ereignissen.

Bei den nicht-kardiovaskulären Ereignissen (n = 47) wurde zwischen dem Tod aufgrund einer Infektion oder Sepsis (n = 26), einer malignen Erkrankung (n = 4), einer pulmonalen oder gastrointestinalen Ursache (n = 1), eines Traumas, einer anderen Ursache (n = 4) sowie einer unbekanntem Todesursache (n = 12) unterschieden .

Die Ereignisse und Todesursachen wurden mithilfe von Arztbriefen, Einträgen in den Dialysezentren, Hausarztberichten und Auskünften von Angehörigen erfasst.

2.5 EKG-Messungen

Der Fokus dieser Arbeit lag auf der Erhebung und Interpretation der EKGs in der rekrutierten Studienpopulation. Dazu wurden bei allen Patienten bei Baseline 24 Stunden lang nach einem standardisierten Vorgehen EKG-Messungen mithilfe des Lifecard-12-Langzeit-EKG-Digitalrekorders (Del Mar Reynolds/ Spacelab, Nürnberg, Deutschland) durchgeführt. Die Pathfinder EKG Rohdaten der 24 Stunden Messungen wurden vom Austrian Institute of Technology (AIT) nach Export aus der Spacelabs Healthcare Ltd. Software unter Verwendung von MATLAB® R2014a (The Mathworks, Inc., Natick, Massachusetts) zu vordefinierten Zeitsegmenten (siehe unten) herausgeschnitten und PDFs generiert.

Um alle relevanten Phasen der Dialysebehandlung bewerten zu können, wurden acht Messzeitpunkte und Toleranzbereiche gewählt (Abbildung 2):

1. Baseline-Phase (Zeitraum 0-15 min; Minute 5)
2. Dialyse-Anfang (Zeitraum 30-60 min; Minute 30)
3. Mitte der Dialyse (Zeitraum 120-150 min/ 2-2,5 h; Minute 120)
4. Dialyse-Ende (Zeitraum 210-240 min/ 3,5-4 h; Minute 210)
5. Phase kurz nach Dialysebehandlung (Zeitraum 5-5,5 h; Minute 300)
6. Phase längere Zeit nach Dialysebehandlung (Zeitraum 9-9,5 h; Minute 540)
7. Phase lange Zeit nach Dialysebehandlung (Zeitraum 18-18,5 h; Minute: 1080)
8. Phase nach einem Tag nach Dialysebehandlung (Zeitraum 23-23,5 h; Minute: 1380, minimum Minute: 1200)

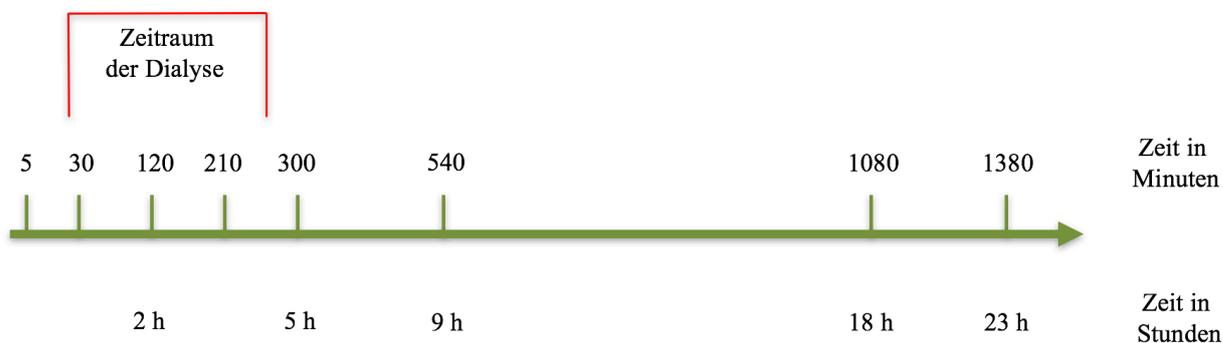


Abbildung 2: Grafische Darstellung der acht Messzeitpunkte mithilfe eines Zeitstrahls (Minute 5, 30, 120, 210, 300, 540, 1080, 1380). Zur besseren zeitlichen Einordnung ist zudem die Zeit in Stunden und der Dialysezeitraum dargestellt.

Die oben genannten Zeitpunkte wurden jeweils in Bezug zum Zeitpunkt des Anlegens des 24-Stunden-EKGs gewählt. Zur besseren Vergleichbarkeit erfolgte die Auswertung und Interpretation des jeweiligen Zeitpunkts in den ersten 5 s des generierten PDFs. Falls zu dem definierten Zeitpunkt kein EKG mit ausreichender Aufzeichnungsqualität generiert werden konnte, wurden alternative Zeitpunkte in einem vordefinierten Zeitbereich zur Auswertung herangezogen: Dabei wurde zuerst ein Zeitpunkt plus eine Minute von der ursprünglichen Messung ausgewählt, dann plus zwei Minuten, plus fünf und plus zehn Minuten. Zu diesen Zeitpunkten wurden erneut jeweils die ersten 5 s des PDFs ausgewertet.

Daraufhin erfolgte eine manuelle Messung der PQ-, QRS- und QT-Intervalle sowie der Herzfrequenz und die Erhebung der Ausrichtung der T-Wellen Amplitude in Ableitung aVR.

Hierfür wurde das Programm pdf-Xchange-viewer (Version 2.5, Tracker Software Products Ltd.) verwendet. Die gemessenen Intervalle wurden von der Software in Pixel angegeben. Durch das Messen einer bekannten Längenreferenz wurde ein Umrechnungsfaktor bestimmt, mit dem eine Umrechnung der Pixel in Millisekunden erfolgte.

ID: 034

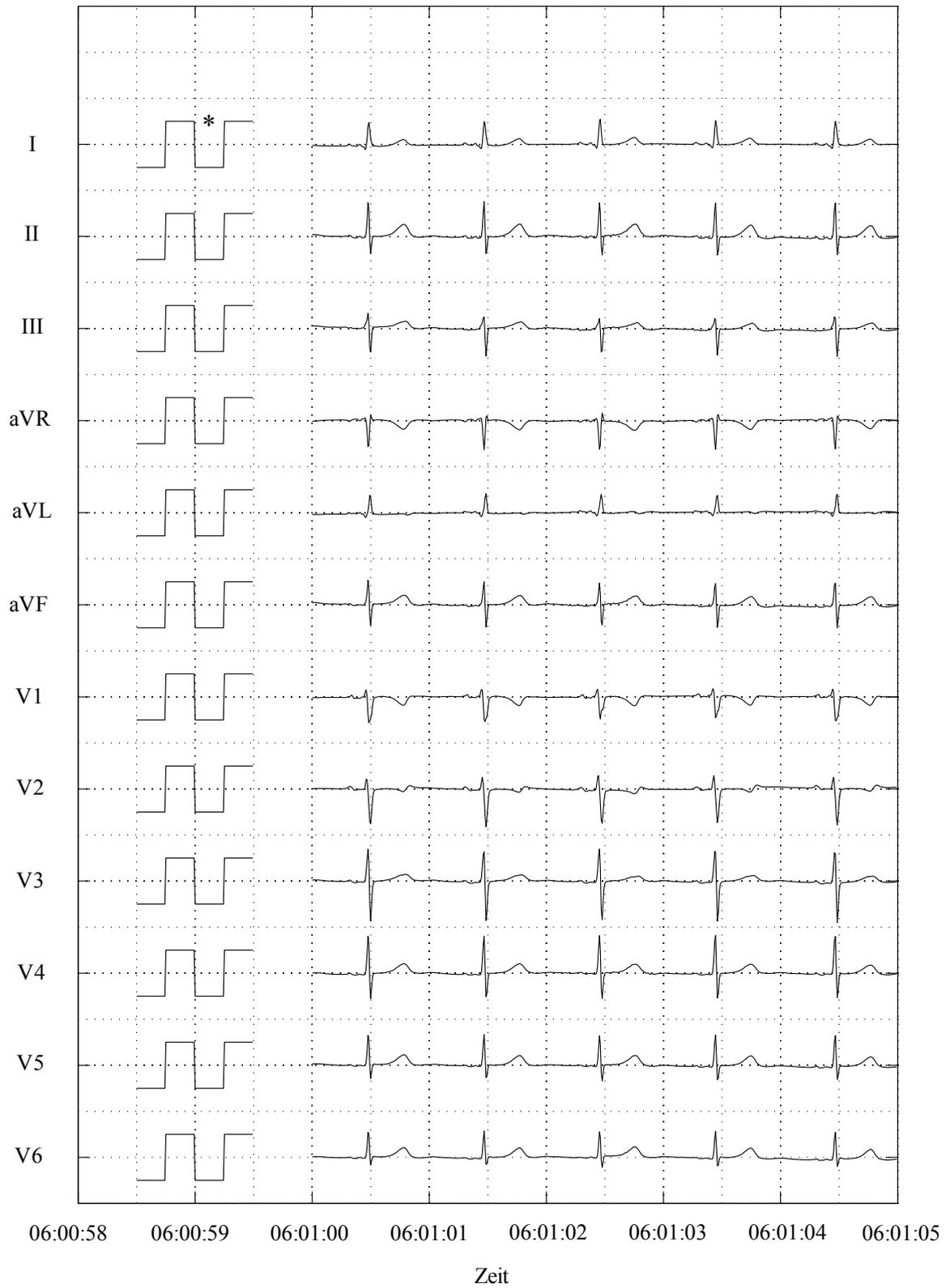


Abbildung 3: Beispiel eines 12-Kanal Berichts der elektrokardiografischen Aufzeichnung eines 66-jährigen Patienten (ID 034), der vom Austrian Institute of Technology (AIT) in Minute 1380 generiert wurde. Es sind sowohl die Extremitäten- als auch die Brustwandableitungen dargestellt. Längenreferenz links vor Beginn der EKG-Ableitung (siehe *).

2.5.1 Messung des PQ-Intervalls

Das PQ-Intervall repräsentiert im Oberflächen-EKG die Dauer der intraatrialen Erregungsausbreitung sowie atrioventrikulären Überleitung. Die Messung des PQ-Intervalls wurde in Anlehnung an Cheng et al., Lepeschkin und Malik et al. in Ableitung II der Extremitätenableitungen durchgeführt, da hier aufgrund einer maximalen Überleitungszeit eine exakte Abgrenzbarkeit der P-Welle festzustellen ist (Cheng et al. 2009; Lepeschkin 1951; Malik et al. 2008).

Die Messung des Intervalls erfolgte vom frühesten Beginn der P-Welle bis zum Beginn der Q-Zacke, wie in Abbildung 4 dargestellt ist. Die Q-Zacke ist der erste negative Ausschlag nach dem Ende der P-Welle (Malik et al. 2008). Falls die Q-Zacke nicht vorhanden war, galt der Beginn der R-Zacke (erster positiver Ausschlag) als Bezugspunkt (Deo et al. 2016).

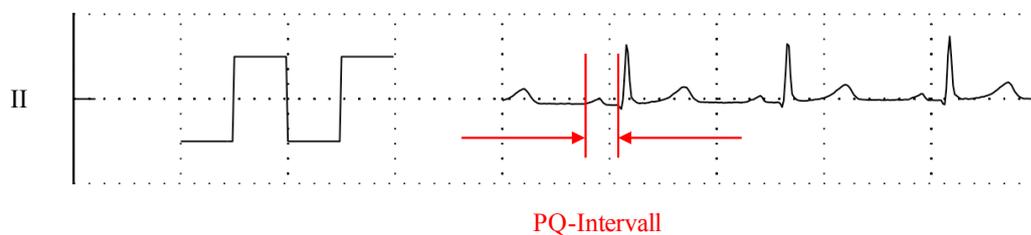


Abbildung 4: Grafische Darstellung einer PQ-Intervall-Messung in Ableitung II.

Je nach Abgrenzbarkeit der P-Welle erfolgte die Bestimmung der PQ-Intervalle zu den einzelnen Messzeitpunkten in einer der ersten drei Herzaktionen des generierten PDFs. Dabei wurde neben der Dauer auf weitere Pathologien wie Deformitäten und atrioventrikuläre Blockbilder geachtet. Diese stellten sich beispielsweise durch eine verzögerte atrioventrikuläre Überleitungszeit mit oder ohne dem Ausbleiben einer Kammererregung dar (AV-Block I - III). In Anlehnung an Deo et al. führte das Vorhandensein eines pathologisch verkürzten PQ-Intervalls (< 100 ms) zu einem Ausschluss des Patienten aus der Studie, da eine akzessorische Leitungsbahn anzunehmen war (Deo et al. 2016). Weiterhin machte das Vorliegen von Vorhofflimmern eine Auswertung des Vorhofintervalls unmöglich.

2.5.2 Messung des QRS-Intervalls

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Messung des QRS-Intervalls, um eine exakte und objektive Bestimmung zu gewährleisten, insbesondere in Anlehnung an Lepeschkin und Surawicz. Der Umstand, dass die QRS-Intervalle je nach Ableitung variieren können und sich in den Brustwandableitungen länger darstellen als in den Extremitätenableitungen, erschwert die Auswertung und Vergleichbarkeit (Lepeschkin & Surawicz 1952; Surawicz et al. 2009). Ebenso scheint die Dauer dieser Intervalle bei aufeinander folgenden QRS-Komplexen in derselben Ableitung zu variieren, was durch eine respiratorisch verursachte Änderung der Herzlage erklärbar ist (Larsen 1941). Der Beginn des QRS-

Intervalls wurde vom ersten von der isoelektrischen Linie abweichenden Punkt bestimmt. Dies stellt den Beginn der Depolarisation dar und ist Ausdruck der Ventrikelaktivierung. Das Ende des QRS-Intervalls wird von der letzten messbaren Auslenkung repräsentiert, bevor der Graph erneut einen isoelektrischen Verlauf annimmt. Dies entspricht dem sogenannten J-Punkt. Der J-Punkt ist die Stelle, an der der QRS-Komplex endet und die ST-Strecke beginnt (Lepeschkin & Surawicz 1952; Malik et al. 2008). Bei einer nicht eindeutigen Abgrenzbarkeit des Umschlagpunktes wurde die entsprechende Tangente zum aufsteigenden Abschnitt der S-Zacke angelegt. Der Schnittpunkt dieser Tangente mit der isoelektrischen Linie wurde in Anlehnung an die Arbeit von Das aus dem Jahr 1990 zur Auswertung herangezogen (Das 1990). Die Messung des QRS-Intervalls erfolgte zunächst zu jedem Zeitpunkt doppelt. Zum einen in den sechs Ableitungen der Extremitäten und zum anderen in den sechs Ableitungen der Brustwand. Hierbei wurden jeweils der früheste Beginn der Q-Zacke und das späteste Ende der S-Zacke eines QRS-Komplexes ermittelt. Zur exakten Auswertung wurde jeweils einer der ersten drei synchronisierten QRS-Komplexe herangezogen. Die beiden Intervalle wurden daraufhin miteinander verglichen und der größere der beiden Werte zur Auswertung herangezogen. Dieses Vorgehen ist in Abbildung 5 dargestellt. Die QRS-Intervalle zeigen in der Regel nach diesem „globalen“ Vorgehen eine längere Dauer als bei einzelnen Intervallmessungen (Bauer et al. 2006; Surawicz et al. 2009). Aufgrund der besseren Vergleichbarkeit hat sich dieses Vorgehen in wissenschaftlichen Arbeiten in der Vergangenheit bewährt.

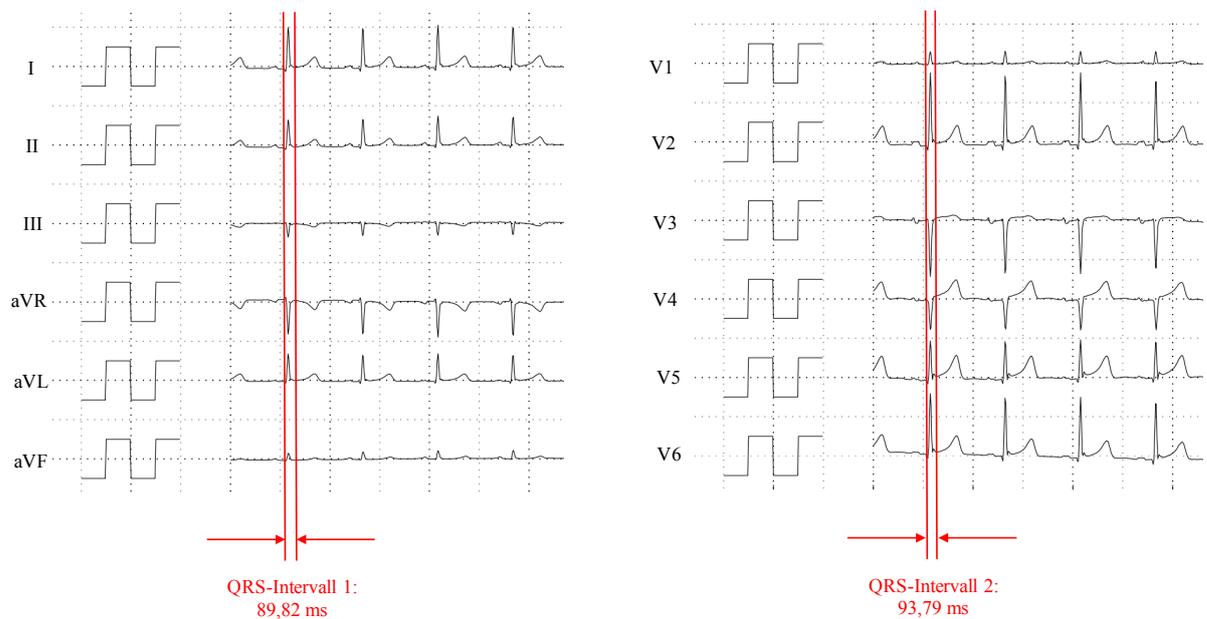


Abbildung 5: Grafische Darstellung der QRS-Intervall Messung (QRS-Intervall 2 > QRS-Intervall 1).

2.5.3 Messung des QTc-Intervalls

Das QT-Intervall ist eine Messgröße, die die Gesamtdauer der intraventrikulären Erregung repräsentiert. Es ergaben sich in Bezug auf die Bestimmung des QT-Intervalls zwei Herausforderungen. Erstens die exakte Messung des QT-Intervalls und zweitens die Anpassung an die Herzfrequenz und das Geschlecht sowie die Korrektur bei vorliegendem Schenkelblock (P. Rautaharju et al. 2009; Tabatabaei et al. 2016).

Die Messung des QT-Intervalls erfolgte in dieser Arbeit in Anlehnung an den von Lepeschkin im Jahr 1952 entwickelten Ansatz. Hierbei erfolgte die Bestimmung des QT-Intervalls zur besseren Vergleichbarkeit in den Brustwandableitungen V2-V4, da hier im Vergleich zu den anderen Ableitungen die längste Dauer des QT-Intervalls und die am besten abzugrenzende T-Welle vorlag (Lepeschkin 1952). Diese Messmethode des QT-Intervalls ist in Abbildung 6 dargestellt.

Das Intervall wurde vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Übergang der T-Welle in die isoelektrische Linie gemessen. Ähnlich wie bei der Messung des QRS-Intervalls erfolgte bei nicht eindeutig identifizierbarem Ende der T-Welle ein Vorgehen in Anlehnung an eine Arbeit von Das aus dem Jahr 1990. Dazu wurde eine Tangente an den absteigenden Abschnitt der T-Welle angelegt und deren Schnittpunkt mit der isoelektrischen Linie zur Auswertung herangezogen (Das 1990). Falls die T- und U-Welle nicht voneinander unterschieden werden konnten, erfolgte die Messung in den Ableitungen, die keine U-Wellen aufwiesen, wie beispielsweise aVR und aVL (Lepeschkin 1952).

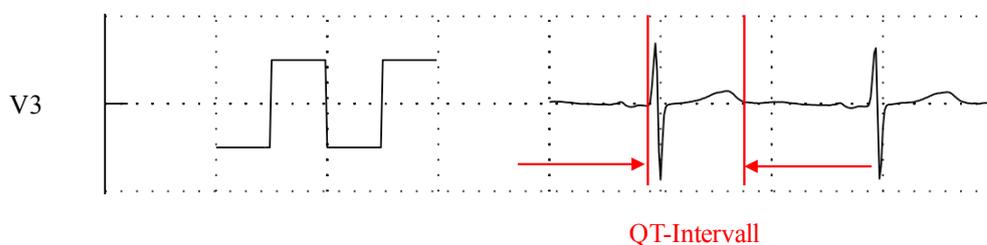


Abbildung 6: Grafische Darstellung einer QT-Intervall-Messung in der Brustwandableitung V3.

Das QT-Intervall wurde so zunächst als absolutes QT-Intervall gemessen. Da das QT-Intervall jedoch von zahlreichen Faktoren beeinflusst wird, müssen diese für eine exakte Bestimmung des Intervalls berücksichtigt werden. Da die Herzfrequenz einen wesentlichen Einfluss auf die Repolarisationszeit nimmt, wurden zur besseren Vergleichbarkeit Korrekturformeln entwickelt, um das QT-Intervall mithilfe der reellen Herzfrequenz auf eine ideale Herzfrequenz von 60 Schlägen pro Minute zu normieren.

Die exakte Berechnung und Auswertung dieses korrigierten QT-Intervalls (QTc) war aufgrund der unterschiedlichen Vor- und Nachteile der Formeln in der Vergangenheit Bestandteil vieler Diskussionen (Fridericia 1920; Rautaharju & Zhang 2002; Sagie 1992; Vandenberg et al. 2016). Das am häufigsten verwendete mathematische Verfahren zur Korrektur des QT-Intervalls ist die im Jahre 1920 von Henry Cuthbert Bazett entwickelte Bazett-Formel, die nachfolgend dargestellt ist (Bazett 1920):

$$QTc = \frac{QT - \text{Intervall (ms)}}{\sqrt{RR - \text{Abstand (s)}}}$$

In der vorliegenden Arbeit wurde in Anlehnung an Bazett aus dem Jahre 1920 und Deo et al. aus dem Jahr 2016 für die Bestimmung des frequenzkorrigierten QT-Intervalls (QTc) ebenfalls die bewährte Bazett-Formel herangezogen.

2.5.4 Auswertung der T-Welle in Ableitung aVR

Die T-Welle stellt die Terminalphase der intraventrikulären Erregungsrückbildung dar und entsteht durch die Repolarisation des Myokards. Bei einem positiven QRS-Komplex sind auch die T-Wellen positiv, d.h. sie sind normalerweise positiv in den Ableitungen I, II, III, aVL, aVF und V2-V6 und negativ in der Ableitung aVR. Als positive T-Welle werden die Amplituden mit einer Auslenkung > 0 mV definiert. Die Auswertung der T-Welle erfolgte in Ableitung aVR, die die rechte obere Region des Herzens abbildet (George et al. 2010). Bei einer Verzögerung der De- und Repolarisation verändert sich der T-Wellen-Vektor in Richtung der geschädigten Myokardzellen. Daher kann eine positive T-Wellen-Amplitude in Ableitung aVR eine ischämische Läsion der apikalen, inferioren und lateralen myokardialen Regionen anzeigen (P. Rautaharju et al. 2009). Abbildung 7 demonstriert die Methodik der Auswertung der T-Welle in Anlehnung an Jaroszynski et al. und Lin et al. (Jaroszynski et al. 2015; Lin et al. 2007). Gezeigt wird hier eine negative T-Welle, deren Flächeninhalt rot schraffiert ist. Die T-Welle wurde in der vorliegenden Arbeit zu allen acht Messzeitpunkten untersucht. Wenn bei den Messzeitpunkten unterschiedliche T-Wellen-Ausrichtungen vorlagen, wurde die T-Wellen-Ausrichtung zur Auswertung herangezogen, die bei mehr als vier Messzeitpunkten auftrat.

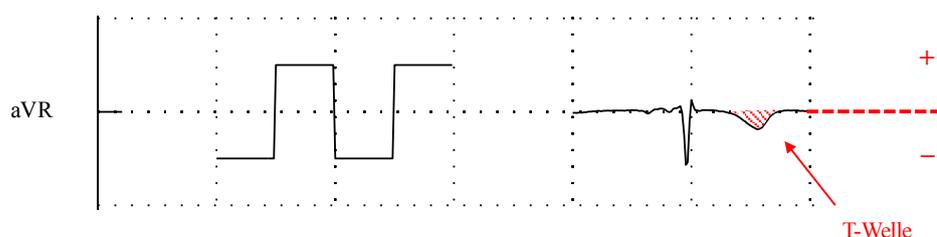


Abbildung 7: Beispiel der Auswertung einer negativen T-Wellen-Amplitude in Ableitung aVR.

2.5.5 Messung der Herzfrequenz

In der vorliegenden Arbeit wurde für die Bestimmung der Herzfrequenz das RR-Intervall bestimmt. Als RR-Intervall bezeichnet man den Abstand zwischen zwei R-Zacken im EKG. Um eine bessere Vergleichbarkeit der Herzfrequenz zu gewährleisten, wurden die R-Zacken durchnummeriert. Wie in Abbildung 8 dargestellt, erfolgte die Betrachtung und Auswertung des RR-Intervalls in den Ableitungen I oder II und zwischen der 1. und 2. abgebildeten R-Zacke des generierten PDFs zu den jeweiligen Messzeitpunkten.

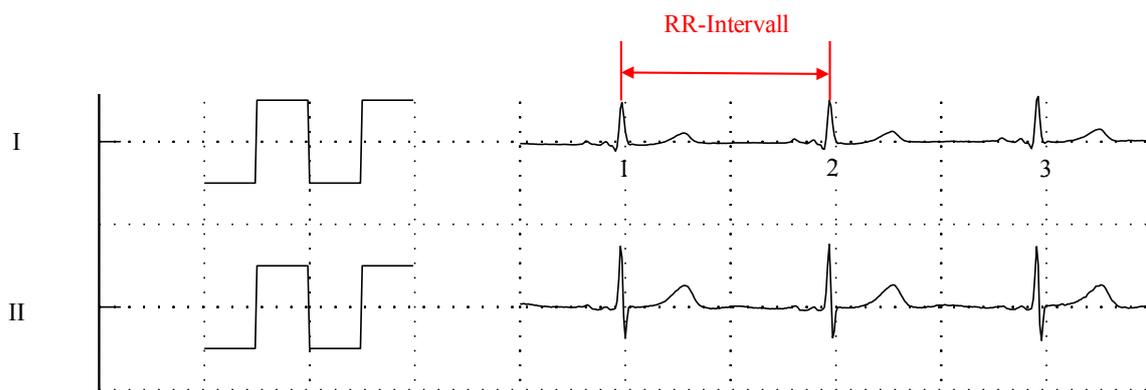


Abbildung 8: Beispiel einer Messung des RR-Intervalls zwischen der 1. und 2. R-Zacke zur Bestimmung der Herzfrequenz.

Das RR-Intervall markiert die Dauer einer elektrischen Herzaktion und aus diesem lässt sich mathematisch die Herzfrequenz (HF) ableiten (Task 1996).

$$HF \left(\frac{1}{\text{min}} \right) = \frac{60}{\text{RR} - \text{Abstand (s)}}$$

2.6 Statistische Auswertung

Die Auswertung der Daten und die statistischen Berechnungen erfolgten mit der Software SPSS® Version 23 für Mac OSX (SPSS Inc., Chicago, IL, United States).

2.6.1 Auswertung der Basisdemographie

Für die deskriptive Statistik wurden normalverteilte kontinuierliche Parameter mit Mittelwert \pm Standardabweichung, bzw. nicht-normalverteilte Parameter mit Median und Interquartilbereich (IQR) angegeben. Um die Werte der Patienten auf Normalverteilung zu überprüfen, wurde der Kolmogorow-Smirnow-Test durchgeführt. Kategoriale Variablen wurden mit Häufigkeiten und Prozentangaben angegeben. Um signifikante Unterschiede in den Basischarakteristika zwischen den Intervall-Gruppen der einzelnen EKG-Parameter festzustellen, wurde für normalverteilte kontinuierliche Parameter der T-Test für unverbundene Stichproben angewandt. Dabei erfolgte die Auswertung bei Varianzhomogenität mithilfe der 2-seitigen Signifikanz. Für normalverteilte kategoriale Parameter wurde der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Für nicht-normalverteilte Parameter der Mann-Whitney-U-Test. Bei metrischen Variablen mit mehr als zwei Gruppen und nicht-Normalverteilung fand der Kruskal-Wallis-Test Anwendung. Bei Normalverteilung die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA). Das Signifikanzniveau wurde bei allen durchgeführten Tests auf $p < 0,05$ festgelegt. Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,08 deutet auf einen gewissen Effekt hin, der bei $\alpha = 0,05$ zwar nicht signifikant ist, aber in der vorliegenden Arbeit als „Trend“ interpretiert wurde. Die Auswertung des PQ-Intervalls erfolgte als dichotome Variable (< 200 ms, ≥ 200 ms), basierend auf den klinischen Kriterien einer PQ-Verlängerung, bzw. eines AV-Blocks 1. Grades. Das QRS-Intervall wurde als kategoriale Variable und nach Einteilung in drei klinisch relevante Gruppen (< 100 ms, 100-119,99 ms, ≥ 120 ms) beurteilt. Das QTc-Intervall wurde ebenfalls als dichotome Variable ausgewertet. Die QTc-Verlängerung wurde nach den internationalen Guidelines definiert, die einen Grenzwert von 450 ms bei Männern und 460 ms bei Frauen empfehlen (Hage et al. 2010; P. Rautaharju et al. 2009). Die Herzfrequenz wurde in drei Kategorien unterteilt (< 60 bpm, 60-89 bpm, ≥ 90 bpm). Für die Analyse der T-Wellen-Amplitude wurden die Patienten in Abhängigkeit der T-Wellen-Ausrichtung in zwei Gruppen (positiv/negativ) unterteilt. Es wurde ein T-gesamt bestimmt, das die Ausprägung der T-Welle in Ableitung aVR darstellte, die bei Betrachtung aller Messzeitpunkte am häufigsten vorlag und welches für alle nachfolgenden Analysen herangezogen wurde (Jaroszynski et al. 2015).

2.6.2 Varianzanalysen

Um die quantitativen Veränderungen der EKG-Intervalle und deren Auswirkungen auf die Gesamtmortalität bei Dialysepatienten zu untersuchen, wurde eine longitudinale Analyse der EKG-Parameter mithilfe einer Messwiederholungs-ANOVA durchgeführt. Dabei wurde getestet, ob sich die

Mittelwerte mehrerer abhängiger Gruppen unterscheiden. Für die Identifikation von Einflussfaktoren erfolgte eine Adjustierung in Anlehnung an die Vorgehensweise bei den Überlebenszeitanalysen (Cox-Regression), die im nachfolgenden Kapitel behandelt werden. Für die die Mortalität betreffenden Varianzanalysen wurden Lost-to-follow-up-Patienten zu diesem Zeitpunkt zensiert. Da die Voraussetzung der Sphärizität im Mauchly-Test nicht erfüllt war, wurden die Freiheitsgrade der Signifikanztests angepasst, indem sie mit einem Korrekturfaktor Epsilon (ϵ) multipliziert wurden. Da das Epsilon nach Greenhouse-Geisser durchweg $> 0,75$ betrug, wurden die nach Huynh-Feldt korrigierten Freiheitsgrade verwendet. Das partielle Eta-Quadrat (partielles η^2) ist ein Maß für die Effektgröße. Auch die Effektstärke (f) wurde nach Cohen berichtet (Cohen 1988). Bei der Berechnung von post-hoc-Tests wurde für jede Kombination von zwei Mittelwerten ein t-Test durchgeführt. Diese multiplen Tests sind jedoch problematisch, da der α -Fehler mit der Anzahl der Vergleiche steigt. Um dieses Problem zu beheben, wurde die Bonferroni-Korrektur angewandt, indem α durch die Anzahl der Paarvergleiche dividiert wurde (Rasch 2010).

2.6.3 Überlebenszeitanalysen

Für die Überlebenszeitanalysen der einzelnen Gruppen wurde zunächst das Kaplan-Meier-Verfahren angewandt, um in Abhängigkeit der EKG-Parameter das Mortalitätsrisiko anhand der Zeit bis zum Eintreten des Todes zu beurteilen. Das Überleben wurde beginnend vom Tag der Basisuntersuchung bis zum Tod oder dem Ausschluss aus der Studie, bspw. aufgrund einer Nierentransplantation, erfasst. Diese Patienten wurden mit dem Tag der letzten Dialysebehandlung zensiert. Um die Überlebenszeiten statistisch miteinander zu vergleichen, wurden die Standardverfahren, der Log-Rank- und der Chi-Quadrat-Test, angewandt (Rich et al. 2010).

Nach einer ersten Einschätzung der Mortalitätsraten und dem Vergleich der Mortalitätskurven wurde anschließend die Cox-Regression durchgeführt. Zur Quantifizierung der Effektgröße wurden die Ergebnisse als Hazard Ratio und 95 %-Konfidenzintervall angegeben. Zunächst wurde die univariable Cox-Regression angewandt, um den Einfluss einzelner Prädiktoren auf die Überlebenszeit und ihre Assoziation zur Gesamtmortalität, der kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären Mortalität zu untersuchen. Mittels der Cox-Regression wurden die Mittelwerte sowie die minimalen und maximalen Werte aller acht Messzeitpunkte untersucht. Zur besseren Vergleichbarkeit kamen kategoriale Variablen zur Anwendung, sodass das Sterberisiko der Dialysepatienten mit pathologisch veränderten EKG-Parametern mit Patienten aus derselben Population mit Parametern im Normbereich verglichen werden konnte. Weiterhin wurde die relative Änderung der Intervalle (Δ) zwischen den einzelnen Messzeitpunkten erhoben und die Auswirkungen einer Zu- oder Abnahme der Intervalle ($\pm \Delta$)

untersucht. Da nur die relative Intervalländerung von Messzeitpunkt 1 (Minute 5) – Messzeitpunkt 5 (Minute 540) signifikante Ergebnisse lieferte, wurde ein Fokus auf diese Intervalländerung (Δ_2) gelegt.

Neben der univariablen Regression wurde weiterhin im Rahmen der multivariablen Regression eine Adjustierung für potentielle Einflussfaktoren vorgenommen, um deren Einfluss auf das Outcome zu berücksichtigen. Abbildung 9 gibt einen Überblick über die drei verwendeten Modelle der Adjustierung, deren Variablen in der Cox-Regression berücksichtigt wurden. Die Auswahl erfolgte in Anlehnung an die ISAR-Studie (Modell a)) sowie an die Ergebnisse der univariablen Cox-Regression und die Literatur (Modell b) und c)) (Schmaderer et al. 2016). Modell c) wurde mit einer reduzierten Parameteranzahl entwickelt, um in Anlehnung an Peduzzi et al. zu gewährleisten, dass für jede Variable mindestens zehn Ereignisse vorliegen (Peduzzi et al. 1995). Dabei handelt es sich weitestgehend um bei Hämodialysepatienten etablierte Prädiktoren der Gesamtmortalität (Bradbury et al. 2007; Chua et al. 2014; Wagner et al. 2011). In Bezug auf die Gesamtmortalität kamen alle drei Modelle zur Anwendung. Für die kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Mortalität erfolgten die statistischen Analysen mithilfe des Cox-Regressions-Modells aufgrund der reduzierten Anzahl an Ereignissen nur mit Modell c). In Modell b) und c) wurde der Parameter „Kardiovaskuläre Vorerkrankungen“ als potentielle Determinante hinzugezogen. Dieser umfasst das Vorliegen mindestens einer kardiovaskulären Vorerkrankung bei Einschluss in die Studie (entweder ein Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, KHK, Herzinsuffizienz, pAVK oder eine zentrale vaskuläre Erkrankung). Für Modell c) wurde aufgrund der Ergebnisse der univariablen Cox-Regression und der Literatur eine Kategorisierung des Alters mit einem Grenzwert von 60 Jahren vorgenommen.

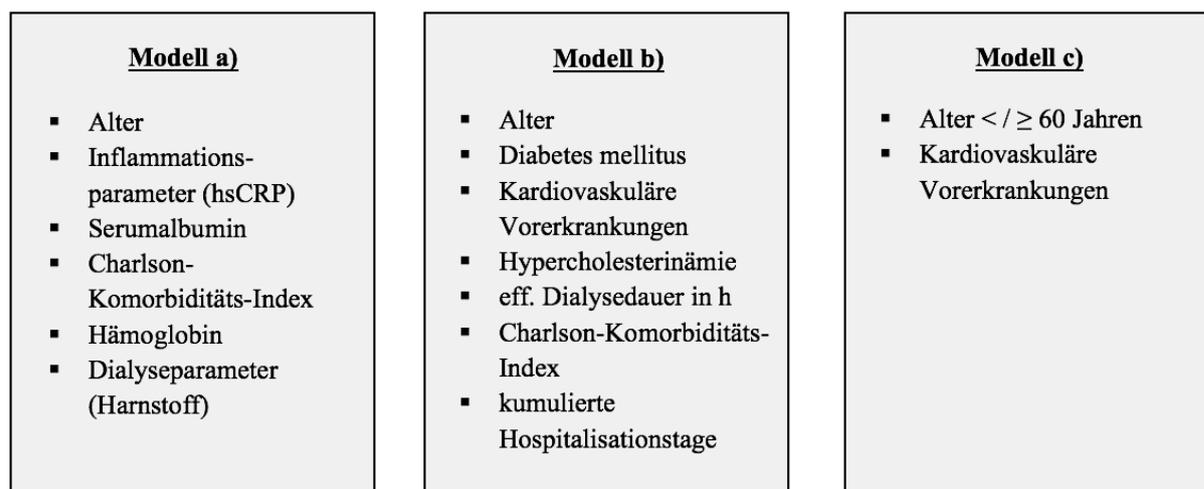


Abbildung 9: Darstellung der Modelle der adjustierten Cox-Regression in Anlehnung an die ISAR-Studie (Modell a)), an die Ergebnisse der univariablen Regression (Modell b)) und eine reduzierte Version der Parameter aufgrund einer geringen Anzahl an (nicht-) kardiovaskulären Ereignissen (Modell c)). Abkürzungen: hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein; eff: effektive; h: Stunden

3 Ergebnisse

3.1 Basisdemographie der Dialysepatienten

In die ISAR-Studie konnten insgesamt 519 Patienten zwischen 18 und 91 Jahren eingeschlossen werden. In Hinblick auf die elektrokardiografischen Untersuchungen mussten 129 Patienten aufgrund fehlender 24-Stunden-EKGs ausgeschlossen werden. 41 Patienten wurden beim Vorliegen von permanentem Vorhofflimmern ausgeschlossen. Bei 25 Patienten führte das Vorliegen eines Herzschrittmachers zum Ausschluss. Aufgrund mangelnder Aufzeichnungsqualität konnten bei 23 Patienten zu keinem der Messzeitpunkte plausible Werte erhoben werden. In die Auswertung dieser Arbeit wurden daher insgesamt 301 Patienten eingeschlossen.

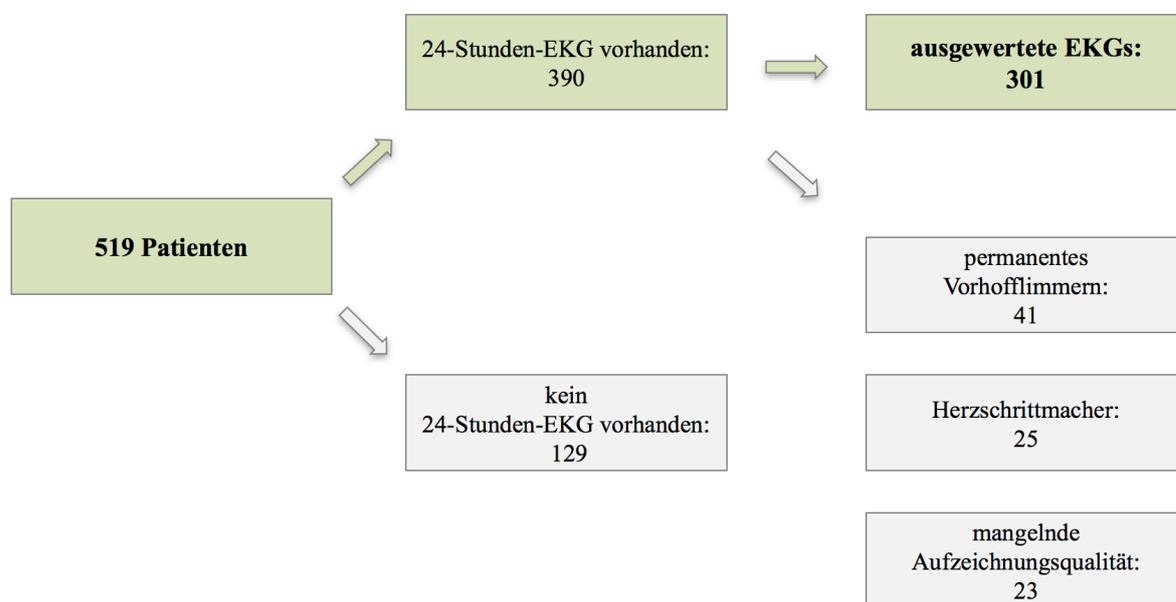


Abbildung 10: Darstellung der elektrokardiografischen Ausschlusskriterien (grau) und Anzahl der vorhandenen/ausgewerteten EKGs (grün).

Von den insgesamt 301 ausgewerteten Patienten waren 202 Männer (67,11 %) und 99 Frauen (32,89 %). Das mediane Alter der Patienten betrug 65,50 (IQR: [50,35; 74,75]) Jahre. Der mediane Beobachtungszeitraum der Patienten betrug 3,56 (IQR: [2,44; 4,71]) Jahre. Insgesamt wurden 45 Patienten zensiert. Dabei wurden 35 (11,63 %) Patienten aufgrund einer Nierentransplantation und 10 (3,32 %) Patienten bei Lost-to-follow-up aufgrund eines Umzugs oder fehlender Informationen zensiert. Während des medianen Follow-ups von 3,56 Jahren verstarben 80 (26,58 %) der 301 Patienten. Bei 33 (41,25 %) der 80 verstorbenen Patienten ließ sich eine kardiovaskuläre Ursache identifizieren. An nicht-kardiovaskulären Ursachen verstarben 47 (58,75 %) Patienten.

Die Häufigkeitsverteilung der zugrundeliegenden Todesursachen, aufgeteilt nach kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären Todesursachen, ist in Abbildung 11 dargestellt.

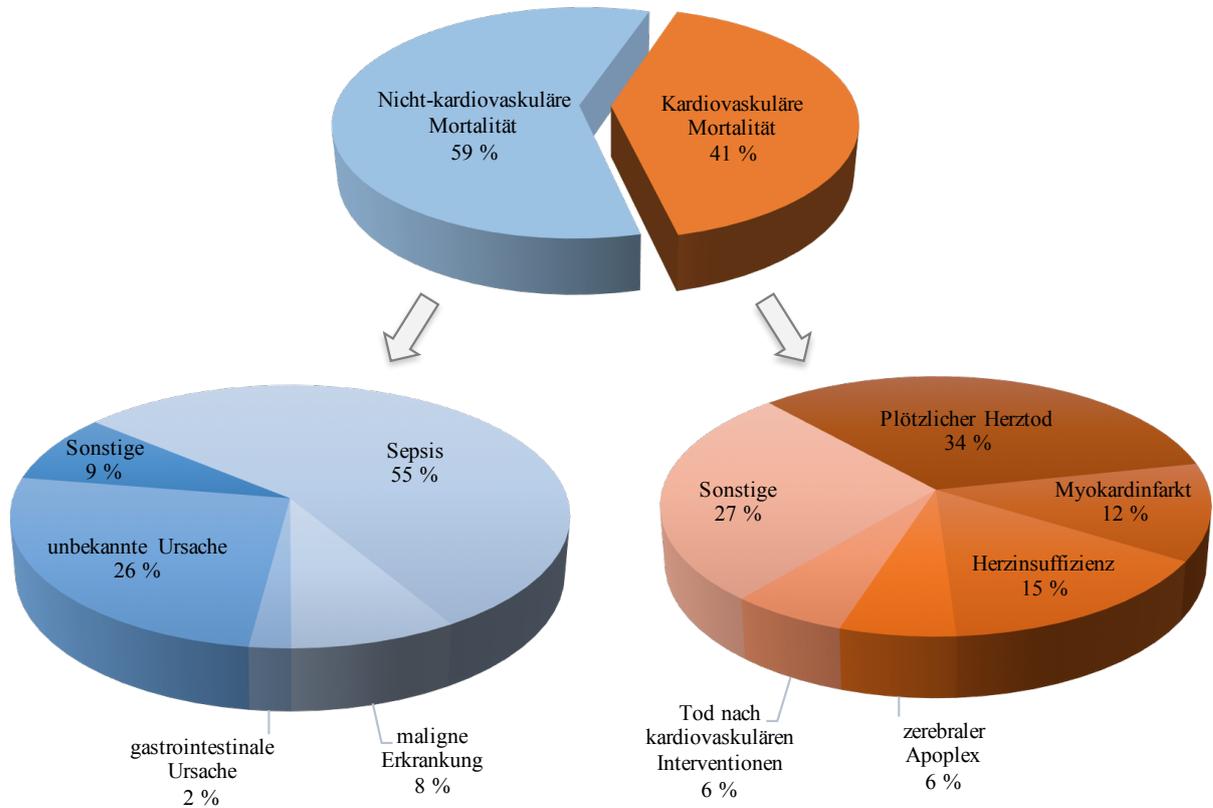


Abbildung 11: Klassifikation und Häufigkeitsverteilung der kardiovaskulären Mortalität (rot) und nicht-kardiovaskulären Mortalität (blau).

3.1.1 Grunderkrankungen der terminalen Niereninsuffizienz

In Hinblick auf die zugrundeliegenden Grunderkrankungen der Studienpopulation stellten Glomerulonephritiden mit 21,93 % die häufigste Ursache der terminalen Niereninsuffizienz dar. Weitere Ursachen der Dialysepflichtigkeit stellten die diabetische Nephropathie mit 18,94 % sowie die arterielle Hypertonie mit 16,94 % dar (weitere Details siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Häufigkeitsverteilung der Grunderkrankungen, die zur terminalen Niereninsuffizienz und Dialysepflicht in der Studienpopulation führten.

Grunderkrankungen der terminalen Niereninsuffizienz	Anzahl (n)	Anzahl in Prozent (%)
Glomerulonephritiden	66	21,93
Diabetes mellitus	57	18,94
arterielle Hypertonie	51	16,94
unklare Genese	34	11,30
hereditäre Nierenerkrankung	29	9,63
toxische Ursache	14	4,65
Systemerkrankung	13	4,32
Refluxnephropathie	11	3,65
Sonstiges	11	3,65
infektiöse Ursache	8	2,66
Nierentumor	3	0,99
lymphoproliferative Erkrankung	2	0,66
Kontrastmittel-Nephropathie	2	0,66

3.1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Hinsichtlich der „traditionellen“ kardiovaskulären Risikofaktoren für die Allgemeinbevölkerung, die bei Studieneinschluss und in Anlehnung an O'Donnell & Elosua erhoben wurden, fanden sich in der Studienpopulation die in Tabelle 3 dargestellten Häufigkeiten (O'Donnell & Elosua 2008). Am häufigsten trat dabei die arterielle Hypertonie auf, gefolgt von der Hypercholesterinämie und einem $BMI \geq 25$.

Tabelle 3: Häufigkeiten der „traditionellen“ kardiovaskulären Risikofaktoren in der Studienpopulation.

"traditionelle" kardiovaskuläre Risikofaktoren	Anzahl (n)	Anzahl in Prozent (%)
arterielle Hypertonie	283	94,02
Hypercholesterinämie	178	59,14
Übergewicht ($BMI \geq 25$)	148	49,17
Diabetes mellitus	105	34,88
Nikotinabusus	80	26,58

3.1.3 Manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen

Kardiovaskuläre Erkrankungen, die bei Einschluss in die Studie erhoben wurden, sind in der nachfolgenden Tabelle 4 dargestellt. Am Häufigsten zeigte sich bei fast einem Drittel der Patienten die Koronare Herzkrankheit (KHK). Bei 140 (46,51 %) Patienten lag bei Einschluss mindestens eine kardiovaskuläre Erkrankung vor (entweder ein Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, KHK, Herzinsuffizienz, pAVK oder eine zentrale vaskuläre Erkrankung).

Tabelle 4: Häufigkeiten der manifesten kardiovaskulären Erkrankungen in der Studienpopulation, die bei Einschluss vorlagen.

manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen	Anzahl (n)	Anzahl in Prozent (%)
Koronare Herzkrankheit	91	30,23
hypertensive Herzkrankheit	79	26,25
pAVK	61	20,27
Myokardinfarkt in der Vorgeschichte	51	16,94
Herzklappenfehler	50	16,61
zentrale vaskuläre Ereignisse (Apoplex, TIA)	46	15,28
Herzinsuffizienz	38	12,62
andere Herzrhythmusstörungen (AV-Blöcke, ventrikuläre Tachykardie, WPW-Syndrom)	31	10,29

Abkürzungen: pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; TIA: transitorische ischämische Attacke; AV-Blöcke: atrioventrikuläre Blöcke; WPW-Syndrom: Wolff-Parkinson-White Syndrom

3.1.4 Kardiovaskulär wirksame Medikation

Tabelle 5 zeigt die Häufigkeitsverteilung der bei Einschluss in die Studie bestehenden kardiovaskulär wirksamen Medikation. Dabei wurde unter dem Punkt „antihypertensive Medikation“ allgemein angegeben, bei wie vielen Patienten der Studienpopulation ein Blutdruckmedikament eingesetzt wurde. Unter „andere antihypertensive Medikation“ wurden andere antihypertensiv wirkende Medikamente, wie z.B. α -1-Rezeptor-Blocker und Renin-Inhibitoren, zusammengefasst. Dabei zeigte sich, dass beta-Blocker mit 63,12 % das am häufigsten eingesetzte kardiovaskulär wirksame Medikament der Studienpopulation darstellte.

Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung der kardiovaskulär wirksamen Medikation in der Studienpopulation.

Medikation	Anzahl (n)	Anzahl in Prozent (%)
antihypertensive Medikation	271	90,03
beta-Blocker	190	63,12
Diuretika	177	58,80
Calcium-Kanal-Blocker	128	42,53
ACE-Inhibitor	113	37,54
Statin	108	35,88
AT1-Rezeptor-Blocker	71	23,59
Vasodilatator	45	14,95
andere antihypertensive Medikation	43	14,29
Antikoagulation	33	10,96

Abkürzungen: ACE: angiotensin converting enzyme; AT: Angiotensin

3.1.5 Labor- und Dialyseparameter der Studienpopulation

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Labor- und dialyseassoziierten Parameter, die im gleichen Quartal wie die EKG-Messungen bestimmt wurden.

Tabelle 6: Baselineparameter und – dialyseparameter

Labor- und Dialyseparameter	Median/ Mittelwert und IQR/ SD
Albumin (g/dl)	4,08 [3,80; 4,30]
Ferritin (ng/ml)	708,0 [399,0; 1011,0]
Gesamtcalcium (mmol/L)	2,28 [2,17; 2,38]
Phosphat (mmol/L)	1,65 [1,36; 2,01]
Calcium-Phosphat-Produkt (mmol ² /L ²)	3,76 [3,14; 4,58]
Hämoglobin (g/dl)	11,7 [11,1; 12,4]
Hämatokrit (%)	35,0 [33,0; 37,6]
Gesamt-Cholesterin (mg/dl)	176,5 [154,0; 204,8]
HDL (mg/dl)	43,0 [36,0; 52,0]
LDL (mg/dl)	113,0 ± 36,2
Natrium (mmol/L)	139,0 [137,0; 141,0]
Kalium (mmol/L)	5,3 [4,6; 5,9]
Magnesium (mmol/L)	1,10 ± 0,13
iPTH (pg/ml)	236,5 [126,9; 398,5]
hsCRP (mg/L)	0,39 [0,16; 0,91]
CRP (mg/L)	3,0 [1,9; 7,0]
Kreatinin (mg/dl)	8,7 ± 2,8
BUN (mg/dl)	62,0 ± 16,7
Ultrafiltrationsrate (ml/h)	475,5 ± 255,8
Kt/V	1,46 [1,23; 1,66]
Volumenentzug (L)	1,8 [0,9; 2,4]
effektive Dialysedauer pro Behandlung (h)	4,2 [4,0; 4,6]
korrigierte Gesamtdauer der Dialysebehandlungen (Monate)	46,0 [23,5; 78,0]

Angabe von Median (Interquartilbereich (IQR))/ Mittelwert (± Standardabweichung (SD)).

Abkürzungen: HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; iPTH: intaktes Parathormon; hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein; CRP: C-reaktives Protein; BUN: blood urea nitrogen; Kt/V: K (clearance) x t (effektive Dialysezeit in Minuten)/ V (Körperwassergehalt)

3.2 Basischarakteristika in Bezug auf die EKG-Parameter

Zur Betrachtung der Basisdemographie in Bezug auf die EKG-Parameter wurden die Mittelwerte der jeweiligen Intervalle aller acht Messzeitpunkte herangezogen, um eine bessere Vergleichbarkeit zu erzielen.

3.2.1 Basischarakteristika in Bezug auf die PQ-Intervalle

Tabelle 7 stellt die Unterschiede der PQ-Intervalle in Bezug auf die Basisdemographieparameter dar. Dabei ergaben sich für die Betrachtung der kategorisierten PQ-Intervalle die unten dargestellten signifikanten Unterschiede. Es zeigte sich zum einen ein signifikanter Geschlechterunterschied. In der Gruppe der Patienten mit einem pathologischen PQ-Intervall ≥ 200 ms waren mit einem Anteil von 82,43 % Männer deutlich häufiger vertreten als Frauen. Zum anderen wiesen Patienten mit einem pathologischen PQ-Intervall ein signifikant höheres Alter auf als Patienten mit einem PQ-Intervall < 200 ms.

In Bezug auf kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Risikofaktoren zeigten sich bei dem Vorliegen einer Koronaren Herzkrankheit, einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, einer Hypercholesterinämie und einem Diabetes mellitus ebenfalls signifikante Unterschiede bei der PQ-Dauer. In der Gruppe der Patienten mit einem PQ-Intervall ≥ 200 ms war der Anteil derer, bei denen die genannten kardiovaskulären Vorerkrankungen und Risikofaktoren vorlagen, signifikant erhöht. Die Betrachtung des Charlson-Komorbiditäts-Indexes ergab bei Patienten mit pathologischen PQ-Werten einen höheren Median als bei Patienten mit einem PQ-Intervall < 200 ms.

In Bezug auf die Serumparameter Kalium, Phosphat und Kreatinin lagen in beiden Patientengruppen signifikante Unterschiede vor. Die Werte waren bei Dialysepatienten mit PQ-Intervallen ≥ 200 ms signifikant niedriger. Hinsichtlich der antihypertensiven und kardioprotektiven Medikation zeigte sich ein signifikant höherer Anteil derer, die pathologische PQ-Intervalle aufwiesen.

Die Betrachtung der anderen EKG-Parameter in Abhängigkeit des PQ-Intervalls ergab, dass bei Patienten mit einem PQ-Intervall ≥ 200 ms signifikant höhere QRS-Intervalle und signifikant niedrigere Herzfrequenzen vorlagen.

Tabelle 7: Basischarakteristika in Bezug auf den kategorisierten Mittelwert der PQ-Intervalle.

Basischarakteristika	PQ	PQ	p-Wert
	< 200 ms n = 227 (75,42)	≥ 200 ms n = 74 (24,58)	
Geschlecht weiblich, n (%)	86 (37,89)	13 (17,57)	< 0,01
Alter in Jahren	61,7 [48,4; 72,6]	72,55 [65,7; 78,0]	≤ 0,001
BMI (kg/m ²)	24,6 [22,3; 28,4]	25,8 [22,8; 29,0]	0,09
Kt/V	1,47 [1,25; 1,68]	1,41 [1,21; 1,62]	0,18
Ultrafiltrationsrate (ml/h)	480,9 ± 254,4	458,8 ± 261,1	0,52
Volumenentzug (L)	1,8 [0,9; 2,4]	1,4 [0,8; 2,2]	0,15
effektive Dialysedauer pro Behandlung (h)	4,3 [4,0; 4,6]	4,2 [4,0; 4,5]	0,14
korrigierte Gesamtdauer der Dialysebehandlungen in Monaten	47,0 [25,0; 77,0]	36,0 [18,8; 82,5]	0,16
Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, n (%)	32 (14,10)	19 (25,68)	0,02
arterielle Hypertonie, n (%)	211 (92,95)	72 (97,30)	0,17
Herzinsuffizienz, n (%)	26 (11,45)	12 (16,21)	0,28
Koronare Herzkrankheit, n (%)	57 (25,11)	34 (45,95)	< 0,01
pAVK, n (%)	43 (18,94)	18 (24,32)	0,32
Diabetes mellitus, n (%)	61 (26,87)	44 (59,46)	< 0,001
Hypercholesterinämie, n (%)	126 (55,75)	52 (70,27)	0,03
Raucher, n (%)	68 (30,09)	12 (16,44)	0,02
Charlson-Komorbiditäts-Index	2,0 [0,0; 4,0]	4,0 [2,0; 6,0]	≤ 0,001
Albumin (g/dl)	4,08 [3,80; 4,29]	4,09 [3,82; 4,30]	0,74
Gesamtcalcium (mmol/L)	2,28 [2,16; 2,38]	2,29 [2,21; 2,41]	0,25
Phosphat (mmol/L)	1,70 [1,39; 2,04]	1,57 [1,32; 1,90]	0,03
Calcium-Phosphat-Produkt (mmol ² /L ²)	3,78 [3,15; 4,65]	3,58 [3,02; 4,30]	0,08
Hämoglobin (g/dl)	11,7 [11,0; 12,4]	11,8 [11,3; 12,4]	0,24
Hämatokrit (%)	35,0 [33,0; 38,0]	35,0 [33,1; 37,0]	0,78
Gesamt-Cholesterin (mg/dl)	180,0 [157,5; 206,0]	166,0 [148,0; 198,0]	0,07
HDL (mg/dl)	43,0 [36,0; 52,5]	42,0 [36,0; 51,0]	0,64
LDL (mg/dl)	115,1 ± 34,9	107,3 ± 39,3	0,15
Kalium (mmol/L)	5,4 [4,7; 5,9]	5,1 [4,5; 5,7]	0,04
iPTH (pg/ml)	238,5 [126,3; 402,5]	228,7 [125,1; 392,5]	0,76
CRP (mg/L)	3,0 [2,0; 7,1]	3,0 [1,2; 6,9]	0,26
Ferritin (ng/ml)	725,5 [463,3; 990,0]	658,0 [333,5; 1219,5]	0,50
Natrium (mmol/L)	139,0 [137,0; 140,0]	139,0 [136,0; 141,0]	0,79
hsCRP (mg/L)	0,39 [0,16; 0,91]	0,41 [0,18; 0,90]	0,80
Harnstoff (mg/dl)	138,0 [110,0; 157,0]	127,7 [103,8; 146,3]	0,08
Kreatinin (mg/dl)	9,0 ± 2,9	7,8 ± 2,6	≤ 0,001
BUN (mg/dl)	62,8 ± 16,9	59,6 ± 15,9	0,15
antihypertensive Medikation, n (%)	197 (86,78)	74 (100,00)	< 0,01
ACE-Inhibitor, n (%)	85 (37,44)	28 (37,84)	0,95
AT1-Rezeptor-Blocker, n (%)	51 (22,47)	20 (27,03)	0,42
Calcium-Kanal-Blocker, n (%)	93 (40,97)	35 (47,30)	0,34
Vasodilatoren, n (%)	36 (15,86)	9 (12,16)	0,44
beta-Blocker, n (%)	133 (58,59)	57 (77,03)	< 0,01
Diuretika, n (%)	125 (55,07)	52 (70,27)	0,02
Antikoagulation, n (%)	18 (8,04)	15 (20,83)	≤ 0,01
Statin, n (%)	70 (31,25)	38 (52,06)	< 0,01
QRS (ms)	101,21 [93,88; 110,30]	108,64 [97,92; 126,22]	< 0,001
QTc (ms)	442,15 [424,62; 460,27]	445,57 [428,64; 468,38]	0,38
Herzfrequenz (bpm)	75,15 [66,96; 81,62]	67,42 [62,09; 74,02]	< 0,001

Kontinuierliche Variablen werden als Median (Interquartilbereich)/ Mittelwert (± Standardabweichung) dargestellt; kategoriale Variablen als Anzahl (% der Gesamtanzahl). Signifikante p-Werte (Signifikanzniveau $p < 0,05$) sind hervorgehoben. Abkürzungen: n: Anzahl der Werte; BMI: body mass index; Kt/V: K (clearance) x t (effektive Dialysezeit in Minuten)/ V (Körperwassergehalt); pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; iPTH: intaktes Parathormon; (hs)CRP: (hochsensitives) C-reaktives Protein; BUN: blood urea nitrogen; ACE: angiotensin converting enzyme; AT: Angiotensin

3.2.2 Basischarakteristika in Bezug auf die QRS-Intervalle

Tabelle 8 gibt einen Überblick über die Unterschiede der kategorisierten QRS-Intervalle.

Dabei waren in den drei Gruppen statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich des Geschlechts, des Alters und des Charlson-Komorbiditäts-Indexes nachweisbar. Die Gruppe der Patienten mit einem QRS-Intervall ≥ 120 ms war signifikant älter als Patienten der beiden anderen Gruppen. Beim Vorliegen einer KHK, einer arteriellen Hypertonie, einer linksventrikulären Hypertrophie oder eines Diabetes mellitus ergaben sich ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den QRS-Kategorien. Dabei traten diese kardiovaskulären Erkrankungen und Risikofaktoren in der Gruppe mit einer verlängerten QRS-Dauer (QRS ≥ 120 ms) signifikant häufiger auf. In der Gruppe der Dialysepatienten mit einem QRS-Intervall ≥ 120 ms lag bei allen Patienten eine arterielle Hypertonie und die Einnahme einer antihypertensiven Medikation vor.

Bei Betrachtung der Laborparameter zeigten sich bei den Werten für Kalium, Magnesium und hsCRP signifikante Unterschiede hinsichtlich der QRS-Intervall-Gruppen. Patienten mit einem pathologisch verlängerten QRS-Intervall ≥ 120 ms hatten einen niedrigeren Kalium- und höheren hsCRP-Wert als die beiden anderen Gruppen. Bei der kardiovaskulär wirksamen Medikation (antihypertensive Medikation, Calcium-Kanal-Blocker und beta-Blocker) ließen sich ebenfalls signifikante Unterschiede nachweisen.

Die Betrachtung der anderen EKG-Parameter in Abhängigkeit des QRS-Intervalls ergab signifikante Unterschiede hinsichtlich der Dauer der Intervalle. In der Patientengruppe mit einem QRS-Intervall ≥ 120 ms lagen signifikant höhere Mittelwerte der PQ- und QTc-Intervalle vor. Außerdem zeigten sich in Bezug auf die Herzfrequenz bei den drei QRS-Gruppen signifikante Unterschiede. Ein höheres QRS-Intervall geht mit einer niedrigeren Herzfrequenz einher.

Tabelle 8: Basischarakteristika in Bezug auf den kategorisierten Mittelwert der QRS-Intervalle.

Basischarakteristika	QRS < 100 ms n = 133 (44,19)	QRS zwischen 100-119 ms n = 117 (38,87)	QRS ≥ 120 ms n = 51 (16,94)	p-Wert
	Geschlecht weiblich, n (%)	63 (47,37)	24 (20,51)	
Alter in Jahren	61,9 [49,7; 72,9]	65,3 [49,3; 73,5]	72,6 [63,2; 79,1]	< 0,01
BMI (kg/m ²)	25,0 [22,3; 28,4]	25,1 [22,4; 28,7]	24,7 [22,7; 30,1]	0,78
Kt/V	1,47 [1,30; 1,73]	1,47 [1,21; 1,62]	1,40 [1,17; 1,56]	0,16
Ultrafiltrationsrate (ml/h)	485,1 ± 227,4	471,5 ± 261,4	459,3 ± 311,6	0,81
Volumenentzug (L)	1,8 [1,1; 2,4]	1,8 [0,8; 2,3]	1,5 [0,6; 2,4]	0,53
effektive Dialysedauer pro Behandlung (h)	4,3 [4,0; 4,6]	4,2 [4,0; 4,7]	4,2 [4,0; 4,6]	0,96
korrigierte Gesamtdauer der Dialysebehandlung in Monaten	45,0 [25,5; 86,0]	47,0 [21,0; 73,5]	45,0 [21,0; 73,0]	0,25
Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, n (%)	19 (14,29)	19 (16,24)	13 (25,50)	0,19
arterielle Hypertonie, n (%)	120 (90,23)	112 (95,73)	51 (100,00)	0,03
LVH, n (%)	26 (19,55)	33 (28,21)	20 (39,22)	0,02
Herzinsuffizienz, n (%)	11 (8,27)	18 (15,39)	9 (17,65)	0,12
Koronare Herzkrankheit, n (%)	33 (24,81)	35 (29,91)	23 (45,10)	0,03
pAVK, n (%)	23 (17,29)	29 (24,79)	9 (17,65)	0,30
Diabetes mellitus, n (%)	46 (34,59)	33 (28,21)	26 (50,98)	0,02
Hypercholesterinämie, n (%)	80 (60,61)	65 (55,56)	33 (64,71)	0,50
Raucher, n (%)	33 (25,19)	35 (29,91)	12 (23,53)	0,60
Charlson-Komorbiditäts-Index	2,0 [0,0; 4,5]	3,0 [0,0; 5,0]	4,0 [2,0; 5,0]	0,01
Albumin (g/dl)	4,07 [3,80; 4,30]	4,08 [3,80; 4,30]	4,08 [3,76; 4,23]	0,97
Gesamtcalcium (mmol/L)	2,29 [2,17; 2,38]	2,25 [2,17; 2,39]	2,29 [2,19; 2,40]	0,55
Phosphat (mmol/L)	1,70 [1,39; 2,01]	1,64 [1,32; 2,03]	1,62 [1,42; 2,04]	0,78
Calcium-Phosphat-Produkt (mmol ² /L ²)	3,76 [3,16; 4,59]	3,68 [3,00; 4,57]	3,81 [3,21; 4,59]	0,60
Hämoglobin (g/dl)	11,7 [11,1; 12,4]	11,7 [11,0; 12,3]	11,9 [11,3; 13,0]	0,11
Hämatokrit (%)	35,0 [33,6; 37,2]	34,6 [32,4; 37,6]	35,0 [32,6; 40,0]	0,30
Gesamt-Cholesterin (mg/dl)	181,0 [160,5; 207,8]	170,0 [146,0; 200,5]	172,0 [151,0; 203,0]	0,23
Kalium (mmol/L)	5,4 [4,7; 6,0]	5,2 [4,5; 5,7]	5,0 [4,5; 5,8]	0,04
iPTH (pg/ml)	228,6 [103,8; 437,3]	245,0 [123,3; 398,5]	236,8 [156,7; 330,4]	0,92
CRP (mg/L)	3,0 [1,8; 6,0]	3,9 [2,0; 8,0]	3,2 [1,2; 8,0]	0,55
Ferritin (ng/ml)	676,5 [396,8; 923,3]	722,0 [464,0; 1094,3]	732,0 [355,0; 1200,0]	0,58
Natrium (mmol/L)	139,0 [136,0; 141,0]	139,0 [137,0; 140,0]	139,0 [136,0; 141,0]	0,69
hsCRP (mg/L)	0,32 [0,13; 0,73]	0,51 [0,18; 0,92]	0,57 [0,2; 0,99]	0,04
Harnstoff (mg/dl)	134,0 [107,1; 153,5]	136,0 [109,0; 159,0]	130,0 [100,0; 147,0]	0,38
Kreatinin (mg/dl)	8,9 ± 2,6	8,8 ± 2,9	7,9 ± 2,9	0,10
BUN (mg/dl)	61,5 ± 16,4	63,6 ± 16,9	59,7 ± 17,1	0,34
Magnesium (mmol/L)	1,15 ± 0,79	0,82 ± 0,21	1,11 ± 0,85	0,04
antihypert. Medikation, n (%)	110 (82,71)	110 (94,02)	51 (100,00)	≤ 0,001
ACE-Inhibitor, n (%)	47 (35,34)	48 (41,03)	18 (35,29)	0,61
Calcium-Kanal-Blocker, n (%)	53 (39,85)	59 (50,43)	16 (31,37)	0,05
Vasodilatoren, n (%)	19 (14,29)	17 (14,53)	9 (17,65)	0,84
beta-Blocker, n (%)	79 (59,40)	71 (60,63)	40 (78,43)	0,04
Diuretika, n (%)	71 (53,38)	70 (59,83)	36 (70,59)	0,10
Antikoagulation, n (%)	11 (8,33)	11 (9,65)	11 (22,00)	0,07
PQ (ms)	172,41 [154,19; 187,34]	182,17 [157,44; 198,41]	192,65 [177,20; 217,63]	< 0,001
QTc (ms)	435,14 [421,07; 450,24]	442,76 [426,54; 461,53]	468,71 [452,02; 484,46]	< 0,001
Herzfrequenz (bpm)	75,18 [66,40; 83,95]	73,21 [64,83; 78,55]	69,90 [60,99; 76,64]	< 0,01

Kontinuierliche Variablen werden als Median (Interquartilbereich)/ Mittelwert (± Standardabweichung) dargestellt; kategoriale Variablen als Anzahl (% der Gesamtanzahl). Signifikante p-Werte (Signifikanzniveau $p < 0,05$) sind fett dargestellt. Abkürzungen: n: Anzahl der Werte; BMI: body mass index; Kt/V: K (clearance) x t (effektive Dialysezeit in Minuten) / V (Körperwassergehalt); LVH: linksventrikuläre Hypertrophie; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; iPTH: intaktes Parathormon; (hs)CRP: (hochsensitives) C-reaktives Protein; BUN: blood urea nitrogen; ACE: angiotensin converting enzyme

3.2.3 Basischarakteristika in Bezug auf die QTc-Intervalle

Tabelle 9: Basischarakteristika in Bezug auf den kategorisierten Mittelwert der QTc-Intervalle.

Basischarakteristika	QTc bei M/F < 450 ms/460ms n = 197 (65,45)	QTc bei M/F ≥ 450 ms/460ms n = 104 (34,55)	p-Wert
Geschlecht weiblich, n (%)	73 (37,06)	26 (25,00)	0,03
Alter in Jahren	62,1 [48,7; 72,3]	70,6 [58,8; 78,4]	≤ 0,001
BMI (kg/m ²)	25,0 [22,5; 28,7]	24,8 [22,3; 28,1]	0,44
Kt/V	1,47 [1,30; 1,70]	1,41 [1,14; 1,61]	0,07
Ultrafiltrationsrate (ml/h)	480,4 ± 245,1	466,1 ± 276,1	0,65
Volumenentzug (L)	1,8 [0,9; 2,4]	1,5 [0,7; 2,3]	0,23
eff. Dialysezeit pro Behandlung (h)	4,3 [4,0; 4,6]	4,2 [4,0; 4,5]	0,07
korr. Gesamtdauer der Dialysebehandl. (mon)	46,0 [24,5; 88,5]	45,5 [21,0; 70,5]	0,19
Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, n (%)	22 (11,17)	29 (27,88)	≤ 0,001
arterielle Hypertonie, n (%)	184 (93,40)	99 (95,19)	0,53
LVH, n (%)	44 (22,34)	35 (33,65)	0,03
Herzinsuffizienz, n (%)	22 (11,17)	16 (15,38)	0,30
Koronare Herzkrankheit, n (%)	48 (24,37)	43 (41,35)	< 0,01
pAVK, n (%)	35 (17,77)	26 (25,00)	0,14
Diabetes mellitus, n (%)	63 (32,00)	42 (40,38)	0,15
Hypercholesterinämie, n (%)	112 (57,14)	66 (63,46)	0,29
Raucher, n (%)	50 (25,64)	30 (28,85)	0,55
Charlson-Komorbiditäts-Index	2,0 [0,0; 4,0]	3,0 [2,0; 5,8]	< 0,01
Albumin (g/dl)	4,10 [3,84; 4,30]	4,00 [3,70; 4,20]	0,02
Gesamtcalcium (mmol/L)	2,29 [2,18; 2,39]	2,25 [2,16; 2,38]	0,37
Phosphat (mmol/L)	1,70 [1,38; 2,03]	1,60 [1,33; 1,97]	0,21
Calcium-Phosphat-Produkt (mmol ² /L ²)	3,78 [3,16; 4,72]	3,70 [2,99; 4,39]	0,15
Hämoglobin (g/dl)	11,7 [11,2; 12,5]	11,7 [11,0; 12,4]	0,43
Hämatokrit (%)	35,0 [33,1; 37,9]	34,9 [32,0; 37,2]	0,27
Gesamt-Cholesterin (mg/dl)	180,0 [158,3; 207,8]	169,5 [146,3; 197,3]	0,07
Kalium (mmol/L)	5,4 [4,7; 6,0]	5,1 [4,5; 5,7]	< 0,01
iPTH (pg/ml)	234,0 [103,8; 405,7]	245,5 [136,4; 389,5]	0,56
CRP (mg/L)	3,0 [1,8; 6,2]	4,0 [2,0; 8,5]	0,09
Ferritin (ng/ml)	630,0 [399,0; 950,0]	792,0 [421,5; 1115,5]	0,08
Natrium (mmol/L)	139,0 [137,0; 140,0]	139,0 [137,0; 141,0]	0,60
hsCRP (mg/L)	0,33 [0,14; 0,78]	0,57 [0,20; 0,99]	0,03
Harnstoff (mg/dl)	138,0 [114,0; 159,0]	131,5 [98,3; 146,0]	< 0,01
Kreatinin (mg/dl)	9,0 ± 2,9	8,2 ± 2,7	0,01
BUN (mg/dl)	63,8 ± 16,9	58,6 ± 15,9	0,01
Magnesium (mmol/L)	1,07 ± 0,16	1,14 ± 0,08	0,48
antihypertensive Medikation, n (%)	171 (86,80)	100 (96,15)	0,01
ACE-Inhibitor, n (%)	73 (37,06)	40 (38,46)	0,81
ATI-Rezeptor-Blocker, n (%)	44 (22,34)	27 (25,96)	0,48
Calcium-Kanal-Blocker, n (%)	84 (42,64)	44 (42,31)	0,96
Vasodilatoren, n (%)	18 (9,14)	27 (25,96)	≤ 0,001
beta-Blocker, n (%)	114 (57,87)	76 (73,08)	< 0,01
Diuretika, n (%)	105 (53,30)	72 (69,23)	< 0,01
Antikoagulation, n (%)	20 (10,26)	13 (12,87)	0,30
PQ (ms)	176,59 [154,19; 194,36]	184,23 [161,55; 206,20]	0,03
QRS (ms)	98,78 [92,46; 105,85]	113,77 [101,39; 135,32]	< 0,001
Herzfrequenz (bpm)	73,58 [65,22; 80,75]	72,79 [65,51; 78,53]	0,50

Kontinuierliche Variablen werden als Median (Interquartilbereich)/Mittelwert (± Standardabweichung) dargestellt; kategoriale Variablen als Anzahl (% der Gesamtanzahl). Signifikante p-Werte (Signifikanzniveau $p < 0,05$) sind fett dargestellt. Abkürzungen: n: Anzahl der Werte; BMI: body mass index; Kt/V: K (clearance) x t (effektive Dialysezeit in Minuten) / V (Körperwassergehalt); eff.: effektive; korr.: korrigierte; mon: Monate; LVH: linksventrikuläre Hypertrophie; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; iPTH: intaktes Parathormon; (hs)CRP: (hochsensitives) C-reaktives Protein; BUN: blood urea nitrogen; ACE: angiotensin converting enzyme; AT: Angiotensin

Bei Betrachtung des QTc-Intervalls wurde ebenfalls eine Einteilung in zwei Gruppen vorgenommen, die hinsichtlich der Verteilung ihrer Basischarakteristika untersucht wurden. Auch bei der kategorischen Unterteilung der QTc-Intervalle ließen sich, ähnlich wie bei den PQ- und QRS-Intervallen, signifikante Unterschiede hinsichtlich der basisdemographischen Parameter feststellen. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

In Bezug auf die QTc-Intervalle zeigten sich hinsichtlich des Alters und des Geschlechts signifikante Unterschiede in beiden Gruppen. Dabei wies die Gruppe mit einem QTc-Intervall $\geq 450/460$ ms signifikant mehr Männer und ein höheres Alter auf.

Auch das Vorhandensein einer KHK oder einer linksventrikulären Hypertrophie, das Auftreten eines Myokardinfarktes in der Vergangenheit und der Wert des Charlson-Komorbiditäts-Indexes zeigten sich in der Gruppe mit einem pathologisch verlängerten QTc signifikant erhöht.

Die Laborwerte für Kalium, Harnstoff, Blut-Harnstoff-Stickstoff, Kreatinin und Albumin zeigten sich in der Gruppe mit einem QTc-Mittelwert $< 450/460$ ms signifikant niedriger; der hsCRP-Wert signifikant höher. Auch bei der kardiovaskulär wirksamen Medikation (antihypertensive Medikation, Vasodilatoren, beta-Blocker und Diuretika) ließen sich signifikante Unterschiede nachweisen.

Die Betrachtung der anderen EKG-Parameter in Abhängigkeit des QTc-Intervalls ergab signifikante Unterschiede hinsichtlich der Länge der Intervalle. In der Patientengruppe mit einem QTc-Intervall $\geq 450/460$ ms lagen signifikant höhere Mittelwerte der PQ- und QRS-Intervalle vor.

3.2.4 Basischarakteristika in Bezug auf die T-Wellen-Ausrichtung

In Bezug auf die am häufigsten aufgetretene T-Wellen-Ausrichtung aller Messzeitpunkte in Ableitung aVR (T-gesamt) ließen sich die in Tabelle 10 angegebenen Unterschiede in beiden Gruppen feststellen. Bei 6 (1,99 %) der 301 Patienten änderte sich die T-Wellen-Ausrichtung im Dialyseverlauf. In der Gruppe mit einer positiven T-Welle lagen signifikant kleinere BMI-Werte, ein geringerer Volumenentzug unter Dialyse und niedrigere Laborwerte für Gesamt-Cholesterin und Harnstoff vor. In Bezug auf den Charlson-Komorbiditäts-Index zeigten sich signifikant höhere Werte in der Gruppe mit einer positiven T-Wellen-Ausrichtung.

Bei dem Vorliegen einer Herzinsuffizienz, einer KHK, einer pAVK, einer Hypercholesterinämie und einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte zeigte sich in dieser Patientengruppe ein signifikant höheres Vorliegen einer positiven T-Welle. In Bezug auf die Serumparameter Hämoglobin, LDL und Blut-Harnstoff-Stickstoff ließen sich bei den Patientengruppen mit positiver und negativer Ausrichtung ebenfalls signifikante Unterschiede nachweisen. Eine positive T-Welle ging außerdem mit einer signifikant höheren Einnahme von beta-Blockern und Statinen einher.

Die Betrachtung der anderen EKG-Parameter in Abhängigkeit der T-Wellen-Ausrichtung ergab signifikante Unterschiede hinsichtlich der Länge der Intervalle. In der Patientengruppe mit einer positiven T-Wellen-Amplitude lagen signifikant höhere Mittelwerte der PQ-, QRS- und QTc-Intervalle vor. Außerdem zeigten sich in Bezug auf die Herzfrequenz signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit einer positiven und einer negativen T-Wellen-Ausrichtung. Bei Patienten mit einer positiven T-Welle lag der Mittelwert der Herzfrequenzen aller acht Messzeitpunkte unter dem der Patientengruppe mit einer negativen T-Welle.

Tabelle 10: Basischarakteristika in Bezug auf die am häufigsten aufgetretene T-Wellen-Ausrichtung aller acht Messzeitpunkte in Ableitung aVR (T-gesamt).

Basischarakteristika	T-gesamt positiv n = 30 (9,97)	T-gesamt negativ n = 271 (90,03)	p-Wert
Geschlecht weiblich, n (%)	7 (23,33)	92 (33,95)	0,24
Alter in Jahren	69,2 [57,8; 77,5]	65,2 [50,0; 74,3]	0,13
BMI (kg/m ²)	22,9 [21,3; 26,5]	25,2 [22,5; 28,7]	< 0,01
Kt/V	1,57 [1,34; 1,74]	1,45 [1,23; 1,64]	0,07
Ultrafiltrationsrate (ml/h)	480,4 ± 245,1	466,1 ± 276,1	0,05
Volumenentzug in (L)	1,2 [0,3; 2,0]	1,8 [0,9; 2,4]	0,02
effektive Dialysedauer pro Behandlung (h)	4,2 [4,0; 4,5]	4,3 [4,0; 4,6]	0,31
korrigierte Gesamtdauer der Dialysebehandlungen in Monaten	61,0 [17,8; 103,8]	43,0 [24,0; 76,0]	0,44
Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, n (%)	17 (56,67)	34 (12,55)	< 0,001
arterielle Hypertonie, n (%)	30 (100,00)	253 (93,36)	0,15
Herzinsuffizienz, n (%)	10 (33,33)	28 (10,33)	< 0,001
Koronare Herzkrankheit, n (%)	21 (70,00)	70 (25,83)	< 0,001
pAVK, n (%)	11 (36,67)	50 (18,45)	0,02
Diabetes mellitus, n (%)	11 (36,70)	94 (34,69)	0,83
Hypercholesterinämie, n (%)	24 (80,00)	154 (57,04)	0,02
Raucher, n (%)	12 (40,00)	68 (25,28)	0,08
Charlson-Komorbiditäts-Index	5,0 [3,0; 8,0]	2,0 [0,0; 4,0]	< 0,001
Albumin (g/dl)	4,00 [3,70; 4,30]	4,08 [3,80; 4,30]	0,90
Gesamtcalcium (mmol/L)	2,30 [2,20; 2,46]	2,28 [2,17; 2,38]	0,32
Phosphat (mmol/L)	1,57 [1,31; 1,93]	1,68 [1,36; 2,03]	0,33
Calcium-Phosphat-Produkt (mmol ² /L ²)	3,68 [2,99; 4,53]	3,77 [3,14; 4,59]	0,50
Hämoglobin (g/dl)	12,2 [11,5; 13,1]	11,7 [11,1; 12,3]	0,02
Hämatokrit (%)	37,0 [33,4; 40,0]	34,9 [33,0; 37,1]	0,05
Gesamt-Cholesterin (mg/dl)	156,0 [130,3; 176,8]	180,0 [156,8; 206,3]	< 0,01
HDL (mg/dl)	39,5 [31,0; 51,3]	43,0 [36,0; 52,3]	0,36
LDL (mg/dl)	114,1 ± 33,6	111,1 ± 40,6	< 0,01
Kalium (mmol/L)	5,3 [4,6; 5,8]	5,3 [4,6; 5,9]	0,94
iPTH (pg/ml)	304,2 [225,9; 417,0]	229,1 [117,9; 395,8]	0,06
CRP (mg/L)	3,5 [1,0; 7,1]	3,0 [2,0; 7,0]	0,56
Ferritin (ng/ml)	831,0 [541,5; 1107,8]	671,0 [399,0; 980,0]	0,22
Natrium (mmol/L)	139,0 [137,0; 140,0]	139,0 [136,8; 141,0]	0,71
hsCRP (mg/L)	0,68 [0,19; 0,95]	0,37 [0,16; 0,88]	0,18
Harnstoff (mg/dl)	114,0 [91,0; 143,8]	136,9 [110,0; 156,0]	< 0,01
Kreatinin (mg/dl)	9,0 ± 2,9	8,2 ± 2,7	0,13
BUN (mg/dl)	63,8 ± 16,9	58,6 ± 15,9	0,01
Magnesium (mmol/L)	1,07 ± 0,16	1,14 ± 0,08	0,53
antihypertensive Medikation, n (%)	29 (96,67)	242 (89,30)	0,20
ACE-Inhibitor, n (%)	15 (50,00)	98 (36,16)	0,14
Vasodilatoren, n (%)	7 (23,33)	38 (14,02)	0,18
beta-Blocker, n (%)	24 (80,00)	166 (61,25)	0,04
Diuretika, n (%)	20 (66,67)	157 (57,93)	0,36
Antikoagulation, n (%)	5 (17,24)	28 (10,49)	0,52
Statin, n (%)	20 (68,97)	88 (32,84)	< 0,001
PQ (ms)	194,08 [166,14; 216,26]	177,77 [156,86; 195,63]	0,03
QRS (ms)	113,58 [101,19; 155,16]	101,25 [94,55; 111,12]	< 0,001
QTc (ms)	456,64 [438,80; 486,26]	442,05 [425,35; 459,90]	< 0,01
Herzfrequenz (bpm)	67,38 [62,29; 75,72]	73,66 [65,49; 80,80]	0,04

Kontinuierliche Variablen werden als Median (Interquartilbereich)/ Mittelwert (± Standardabweichung) dargestellt; kategoriale Variablen als Anzahl (% der Gesamtanzahl). Signifikante p-Werte (Signifikanzniveau $p < 0,05$) sind hervorgehoben. Abkürzungen: n: Anzahl der Werte; BMI: body mass index; Kt/V: K (clearance) x t (effektive Dialysezeit in Minuten)/ V (Körperwassergehalt); pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; iPTH: intaktes Parathormon; (hs)CRP: (hochsensitives) C-reaktives Protein; BUN: blood urea nitrogen; ACE: angiotensin converting enzyme

3.3 Varianzanalysen mit Messwiederholung

Ziel der Varianzanalysen mit Messwiederholung war es zu untersuchen, ob sich die einzelnen EKG-Intervalle zwischen den Messzeitpunkten unterscheiden. Abbildung 12 auf Seite 41 stellt die Mittelwerte und 95 %-Konfidenzintervalle der einzelnen EKG-Intervalle in Abhängigkeit des Messzeitpunktes grafisch dar. Zudem werden die Ergebnisse der einfaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung angeführt und die signifikanten Unterschiede aus den post-hoc-Tests mittels p-Werten dargestellt.

Zur Überprüfung der Mittelwertsunterschiede zwischen den einzelnen Messzeitpunkten wurde zunächst das PQ-Intervall mittels einer einfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung und Huynh-Feldt-Korrektur untersucht. Diese zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Messzeitpunkten ($F(6,33; 1304,31) = 1,46; p = 0,19; \text{partielles } \eta^2 = 0,007; n = 207$); (Abbildung 12 A).

Abbildung 12 B) zeigt in Bezug auf die QRS-Dauer, dass die Intervalldauer durch den Messzeitpunkt beeinflusst wurde und sich diese in mindestens zwei Zeitpunkten signifikant unterschied ($F(6,28; 1375,06) = 3,17; p < 0,01; \text{partielles } \eta^2 = 0,014; n = 220$). Die QRS-Dauer war zum Zeitpunkt 5 (Minute 300: $108,54 \pm 20,33$ ms) signifikant länger als zum Messzeitpunkt 6 (Minute 540: $106,25 \pm 19,88$ ms); ($p = 0,02$). Diese signifikanten Unterschiede lagen auch für den Zeitpunkt 5 im Vergleich zu Zeitpunkt 7 (Minute 1080: $106,20 \pm 20,38$ ms); ($p = 0,03$) und Zeitpunkt 8 (Minute 1380: $105,72 \pm 29,87$ ms); ($p < 0,01$) vor. Die Effektstärke f nach Cohen lag bei 0,12 und entsprach einem schwachen Effekt. Abbildung 12 B) stellt diesen Zusammenhang grafisch dar.

In Bezug auf das QTc-Intervall zeigte sich in der einfaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung, dass der Zeitpunkt der Messung einen signifikanten Einfluss auf die QTc-Intervalldauer hatte ($F(6,45; 1413,35) = 5,79; p < 0,00001; \text{partielles } \eta^2 = 0,026; n = 220$). Bonferroni-korrigierte paarweise Vergleiche zeigten, dass sich die QTc-Intervalle in Minute 5 ($439,57 \pm 31,10$ ms) und Minute 30 ($439,69 \pm 32,17$ ms) signifikant von den QTc-Intervallen in Minute 210 ($448,78 \pm 37,91$ ms), 300 ($448,35 \pm 35,90$ ms), 540 ($447,36 \pm 35,80$ ms) und 1080 ($446,15 \pm 34,02$ ms) unterschieden. Abbildung 12 C) stellt in Bezug auf das QTc-Intervall die Mittelwerte und Konfidenzintervalle der einzelnen Messzeitpunkte sowie die sich aus den post-hoc-Tests ergebenden signifikanten Unterschiede grafisch dar. Die Effektstärke f lag bei 0,40 und entsprach einem starken Effekt.

Bei der einfaktoriellen Varianzanalyse zeigte sich, dass die Herzfrequenz mit dem Messzeitpunkt zusammenhing. Dabei zeigte sich ein Haupteffekt des Zeitpunkts der Messung auf die Frequenz ($F(5,97; 1367,87) = 10,70; p < 0,0001; \text{partielles } \eta^2 = 0,045; n = 230$). Die Herzfrequenz in Minute 5 ($73,19 \pm 12,26$ bpm) war signifikant höher als in Minute 120 ($70,55 \pm 12,70$ bpm); ($p < 0,01$). Ebenso zeigten sich in Bezug auf die Herzfrequenz in Minute 30 ($72,32 \pm 12,84$ bpm) signifikante Unterschiede

im Vergleich zu Minute 300 ($75,90 \pm 14,98$ bpm) und Minute 540 ($75,32 \pm 13,84$ bpm). Die Herzfrequenz in Minute 120 war außerdem signifikant niedriger als die Herzfrequenz in Minute 300, 540 und 1380 ($73,40 \pm 14,29$ bpm). Genauso zeigten sich die Herzfrequenzen in Minute 210 ($71,98 \pm 13,31$ bpm) und Minute 1080 ($70,78 \pm 14,23$ bpm) signifikant niedriger als in Minute 300 und 540. Die Effektstärke nach Cohen von 0,41 entsprach einem starken Effekt. Abbildung 12 D) stellt neben den Mittelwerten und Konfidenzintervallen die signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Messzeitpunkten mittels der p-Werte der einfaktoriellen Varianzanalyse in Bezug auf die Herzfrequenz grafisch dar.

Zur Untersuchung weiterer Faktoren und deren Einfluss auf die Intervalldauer des jeweiligen Messzeitpunktes wurde zudem eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung auf einem Faktor durchgeführt. Die Untersuchung des Geschlechts, des Charlson-Komorbiditäts-Indexes und des Vorliegens einer kardiovaskulären Vorerkrankung zeigte in Bezug auf die Intervall-Mittelwerte der einzelnen Messzeitpunkte keine signifikanten Ergebnisse.

Hinsichtlich des Alters (< 60 oder ≥ 60 Jahre) zeigten sich bei den QRS- und QTc-Intervallen signifikante Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten. Es ergab sich für das QRS-Intervall und das Alter ein signifikanter Haupteffekt des Messzeitpunktes ($F(6,33; 6,33) = 2,87; p < 0,01; \text{partielles } \eta^2 = 0,013; n = 220$). Post-hoc durchgeführte paarweise Vergleiche mit Bonferroni-Korrektur ergaben, dass zwischen Minute 300 und Minute 540, 1080 und 1380 signifikante Unterschiede vorlagen. Es ergab sich für das QTc-Intervall und das Alter (< 60 oder ≥ 60 Jahre) ein signifikanter Haupteffekt des Messzeitpunktes ($F(6,49; 6,49) = 2,19; p = 0,04; \text{partielles } \eta^2 = 0,01; n = 220$).

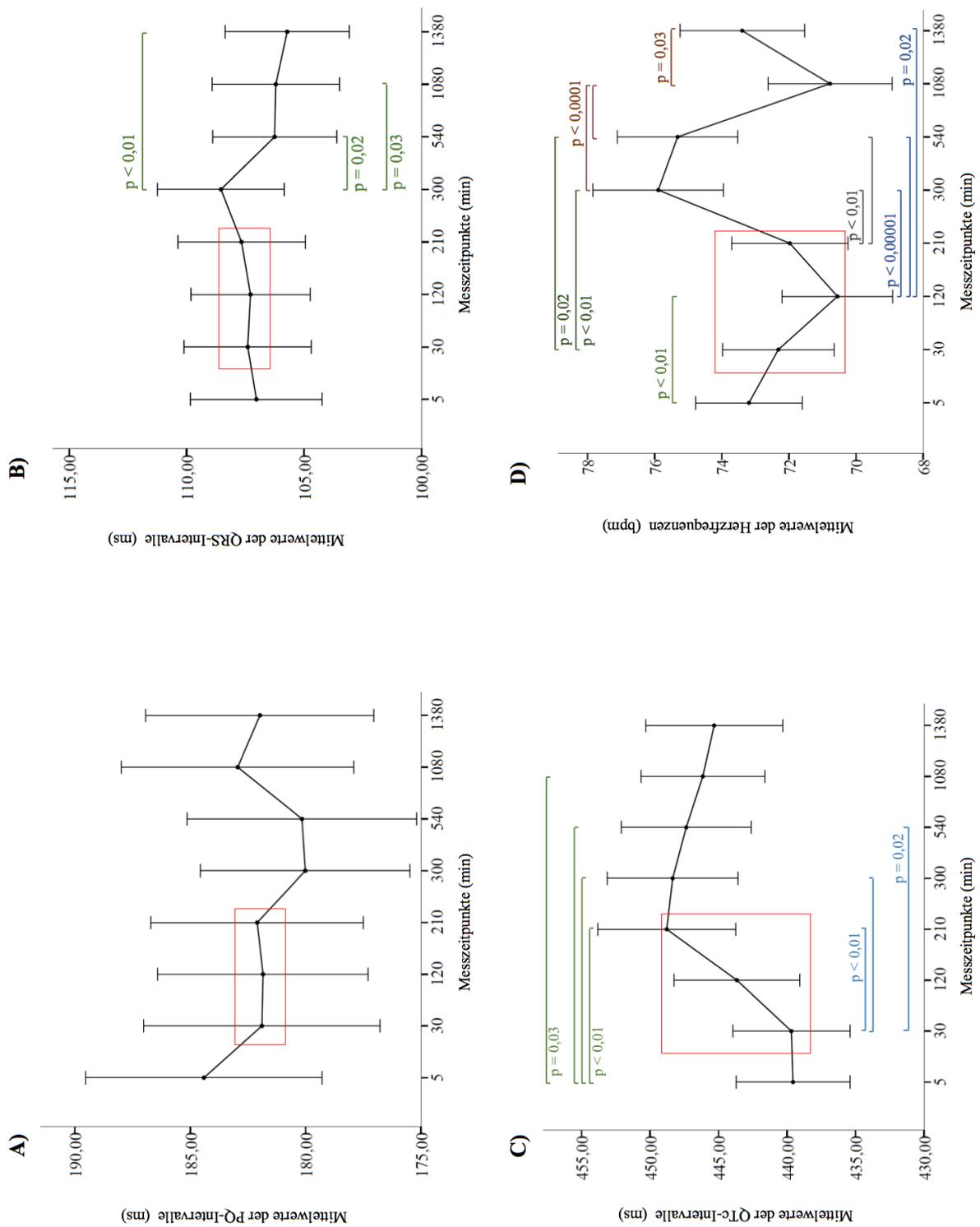


Abbildung 12: Grafische Darstellung der Mittelwerte und 95 %-Konfidenzintervalle der einzelnen Parameter in Abhängigkeit des Messzeitpunktes. Angabe der Ergebnisse der ANOVA mit Messwiederholung und signifikante p-Werte der post-hoc durchgeführten paarweisen Vergleiche mit Bonferroni-Korrektur. Der rote Kasten symbolisiert den Dialysezeitraum.

A): PQ-Intervalle; B): QRS-Intervalle; C): QTc-Intervalle; D): Herzfrequenzen

3.3.1 Varianzanalyse mit Messwiederholung stratifiziert nach Mortalitätsereignis

Abbildung 13 stellt die Boxplots mit Median und Interquartilbereich der einzelnen EKG-Parameter, differenziert nach dem Messzeitpunkt und stratifiziert nach der Gesamtmortalität, dar. Aufgrund der starken Überlappung der Interquartilbereiche wird deutlich, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Messzeitpunkten hinsichtlich der Gesamtmortalität besteht.

Der Mittelwert der PQ-Intervalle aller Messzeitpunkte betrug in der Gruppe der nicht verstorbenen Patienten $181,12 \text{ ms} \pm 29,18 \text{ ms}$ und in der Gruppe der Verstorbenen $190,97 \text{ ms} \pm 42,40 \text{ ms}$. Der Mittelwert der QRS-Intervalle war in der Gruppe der nicht verstorbenen Patienten deskriptiv niedriger als in der Gruppe der verstorbenen Patienten $106,24 \pm 18,48 \text{ ms}$ vs. $112,21 \pm 23,21 \text{ ms}$. In Bezug auf das QTc-Intervall betrug der Mittelwert aller Messzeitpunkte in der Gruppe der nicht verstorbenen Patienten $442,39 \text{ ms} \pm 27,93 \text{ ms}$ und in der Gruppe der Verstorbenen $456,61 \text{ ms} \pm 35,09 \text{ ms}$. In Bezug auf die Herzfrequenzen aller Messzeitpunkte zeigte sich der Mittelwert bei verstorbenen Patienten deskriptiv niedriger als bei nicht verstorbenen Patienten ($71,95 \pm 12,41 \text{ bpm}$ vs. $73,53 \pm 10,39 \text{ bpm}$).

Die Mittelwerte der einzelnen Messzeitpunkte der PQ, QRS- und QTc-Intervalle waren über alle Messzeitpunkte hinweg in der Gruppe der nicht verstorbenen Patienten deskriptiv geringer als in der Gruppe der Verstorbenen. Die Herzfrequenz zeigte sich deskriptiv über alle Messzeitpunkte hinweg in der Gruppe der nicht verstorbenen Patienten höher als in der Gruppe der Verstorbenen. Die Untersuchung der Intervallmittelwerte in Bezug auf die Gesamtmortalität ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten in den Gruppen der verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten (Tabelle 11).

Tabelle 11: Darstellung der Signifikanzprüfung mittels zweifaktorieller ANOVA.

Parameter	df	F-Wert	p-Wert	η^2
PQ-Intervall	6,33	0,47	0,84	0,003
QRS-Intervall	6,46	0,98	0,44	0,005
QTc-Intervall	6,47	1,18	0,31	0,006
Herzfrequenz	6,05	0,77	0,60	0,004

Abkürzungen: df: Freiheitsgrade; F-Wert: Prüfgröße F; η^2 : Effektstärke

Da sich bezüglich des Zeitpunktes keine signifikanten Unterschiede nachweisen ließen, wurden für die nachfolgenden Überlebenszeitanalysen die Mittelwerte aller Messzeitpunkte herangezogen.

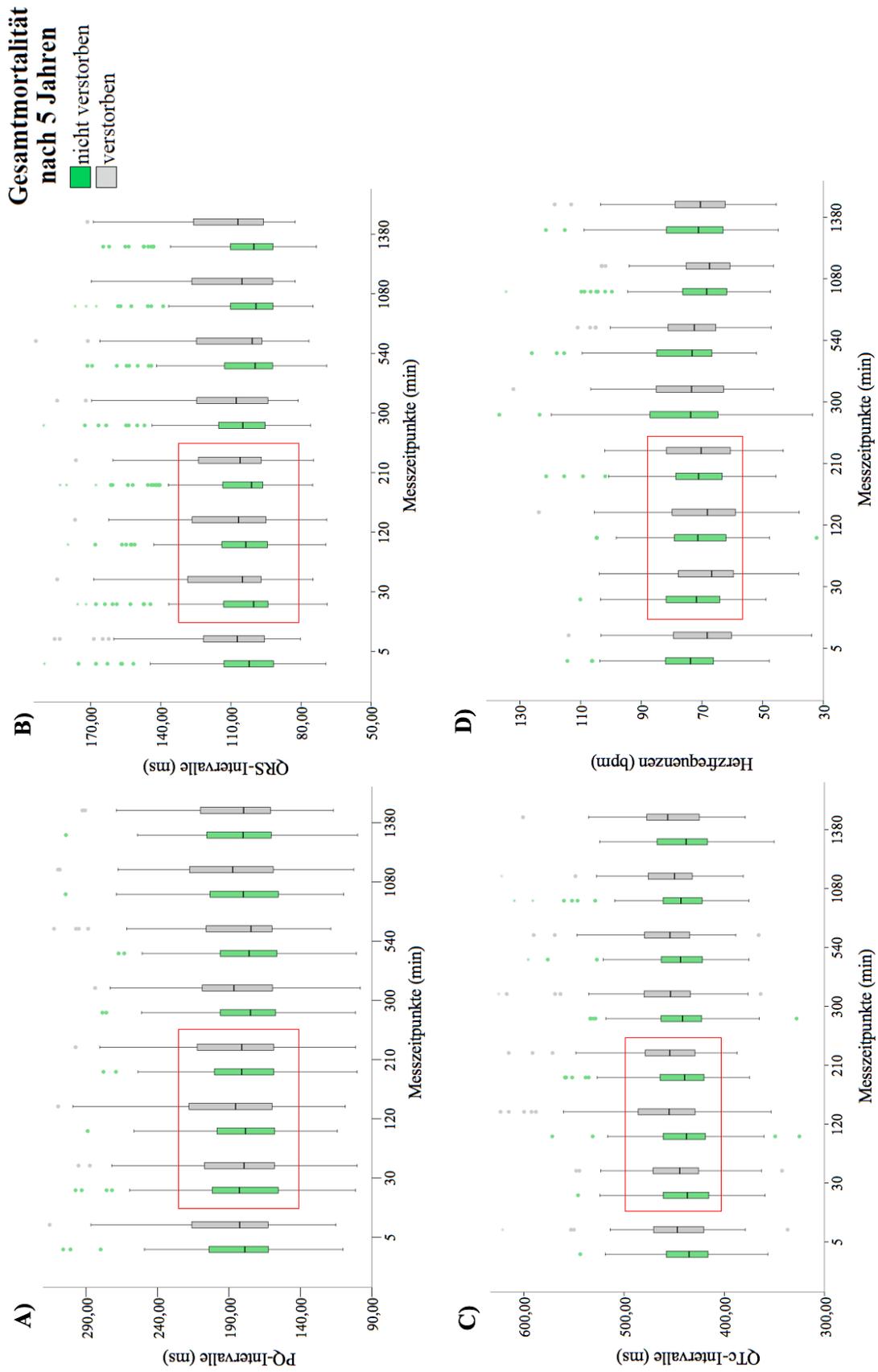


Abbildung 13: Boxplot mit Median und IQR der einzelnen EKG-Parameter, differenziert nach dem Messzeitpunkt und stratifiziert nach Mortalitätsereignissen der Gesamtmortalität nach medianem Follow-up von 3,56 Jahren. Der rote Kasten symbolisiert den Dialysezeitraum.
 A): PQ-Intervalle; B): QRS-Intervalle; C): QTc-Intervalle; D): Herzfrequenzen

3.4 Überlebenszeitanalysen

Die Überlebenszeitanalysen, wie die Kaplan-Meier-Kurven und die Cox-Regression, wurden für die PQ-, QRS- und QTc-Intervalle, die T-Wellen-Ausrichtung und die Herzfrequenz durchgeführt. Nach den Ergebnissen der Varianzanalysen wurden die Patienten anhand der Mittelwerte der Intervalle aller acht Messzeitpunkte und der T-Wellen-Ausrichtung in Gruppen eingeteilt und ihre Überlebenszeit verglichen. Dabei wurde für die Patienten ein medianes Follow-up von 3,56 Jahren herangezogen und ein Ereignis als Eintritt des Todes definiert.

3.4.1 Kaplan-Meier-Kurven

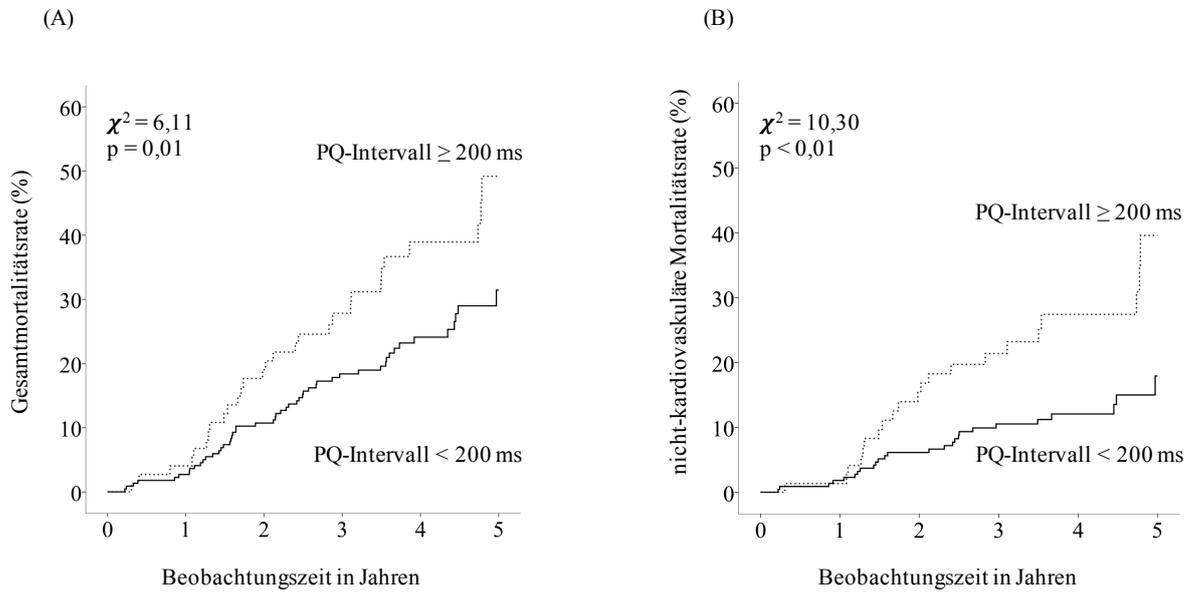
3.4.1.1 Überlebenszeitanalyse unter Betrachtung des PQ-Intervalls

Die Patienten wurden mithilfe der Mittelwerte ihrer PQ-Intervalle aller acht Messzeitpunkte in zwei Gruppen eingeteilt ($PQ < 200$ ms; $PQ \geq 200$ ms).

Wie in Abbildung 14 (A) zu sehen ist, zeigte sich in Bezug auf die Gesamtmortalität nahezu im gesamten Beobachtungszeitraum bei Patienten mit einem PQ-Intervall ≥ 200 ms ein größeres Mortalitätsrisiko als bei Patienten mit einem PQ-Wert < 200 ms. Der Log-Rank-Test ergab, dass ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenszeiten beider Gruppen vorlag ($p = 0,01$). Die 3-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit $PQ < 200$ ms lag bei 81,61 % und mit $PQ \geq 200$ ms bei 72,17 %. Während die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit einem PQ-Intervall < 200 ms 68,56 % betrug, betrug diese bei Patienten mit einem PQ-Intervall ≥ 200 ms 50,83 %.

Bei Betrachtung der nicht-kardiovaskulären Mortalität zeigte sich ähnlich wie bei der Gesamtmortalität ein schlechterer prognostischer Verlauf für Patienten mit einem PQ- Intervall ≥ 200 ms (Abbildung 14 (B)). In Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität zeigten sich hinsichtlich der Mortalitätsraten keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen ($p = 0,99$, $\chi^2 < 0,001$).

In Abbildung 14 sind die Mortalitätsraten der PQ-Intervall-Gruppen in Bezug auf die Gesamtmortalität (A) und die nicht-kardiovaskuläre Mortalität (B) dargestellt:



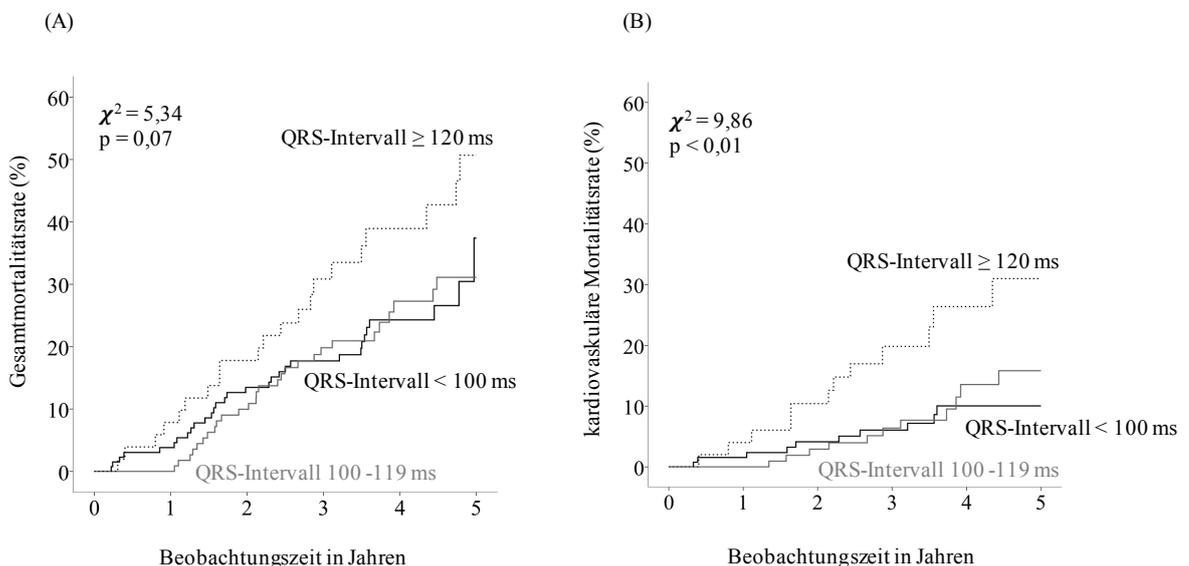
Patienten unter Risiko

≥ 200 ms	74	71	59	43	26	6	74	71	59	43	26	6
< 200 ms	227	211	185	144	81	28	227	211	185	144	81	28

Abbildung 14: Darstellung der Kaplan-Meier Kurven für die Gesamtmortalität (A) und die nicht-kardiovaskuläre Mortalität (B) in Abhängigkeit des PQ-Intervalls. Angabe der Ergebnisse des Log-Rank- und Chi-Quadrat-Tests und der Patienten unter Risiko.

3.4.1.2 Überlebenszeitanalyse unter Betrachtung des QRS-Intervalls

Die Auswertung der Mittelwerte der QRS-Intervalle aus den acht Messzeitpunkten ergab im Log-Rank-Test keinen statistisch signifikanten Unterschied für die Gesamtmortalität zwischen den Überlebenszeiten der drei kategorisierten Gruppen (QRS < 100 ms; QRS zwischen 100 – 119 ms; QRS \geq 120 ms) ($p = 0,07$); (Abbildung 15 (A)). Der Vergleich der beiden Gruppen mit einer QRS-Dauer < 100 ms und \geq 120 ms zeigte ebenfalls keine Signifikanz ($p = 0,05$, $\chi^2 = 3,76$). Dabei lag die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit einer QRS-Dauer \geq 120 ms bei 49,33 %, während diese bei Patienten mit einer QRS-Dauer < 100 ms bei 62,60 % lag. In Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede bei den Überlebenszeiten der drei kategorisierten Gruppen ($p < 0,01$); (Abbildung 15 (B)). Bei Betrachtung der dichotomen Kategorisierung (QRS-Dauer < 100 ms und \geq 120 ms) zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des kardiovaskulären Mortalitätsrisikos ($p < 0,01$, $\chi^2 = 8,24$). Die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit einem QRS-Intervall < 100 ms lag bei 93,95 %, während die der Patienten mit einem QRS-Intervall \geq 120 ms bei 80,17 % lag. In Bezug auf die nicht-kardiovaskuläre Mortalität ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede nachweisen ($p = 0,81$, $\chi^2 = 0,42$). Abbildung 15 stellt die Ergebnisse der Gesamtmortalität (A) und der kardiovaskulären Mortalität (B) in Form von Kaplan-Meier Kurven grafisch dar.



Patienten unter Risiko

≥ 120 ms	51	47	41	27	18	7	51	47	41	27	18	7
100-119 ms	117	113	97	74	42	18	117	113	97	74	42	18
< 100 ms	133	122	106	86	47	9	133	122	106	86	47	9

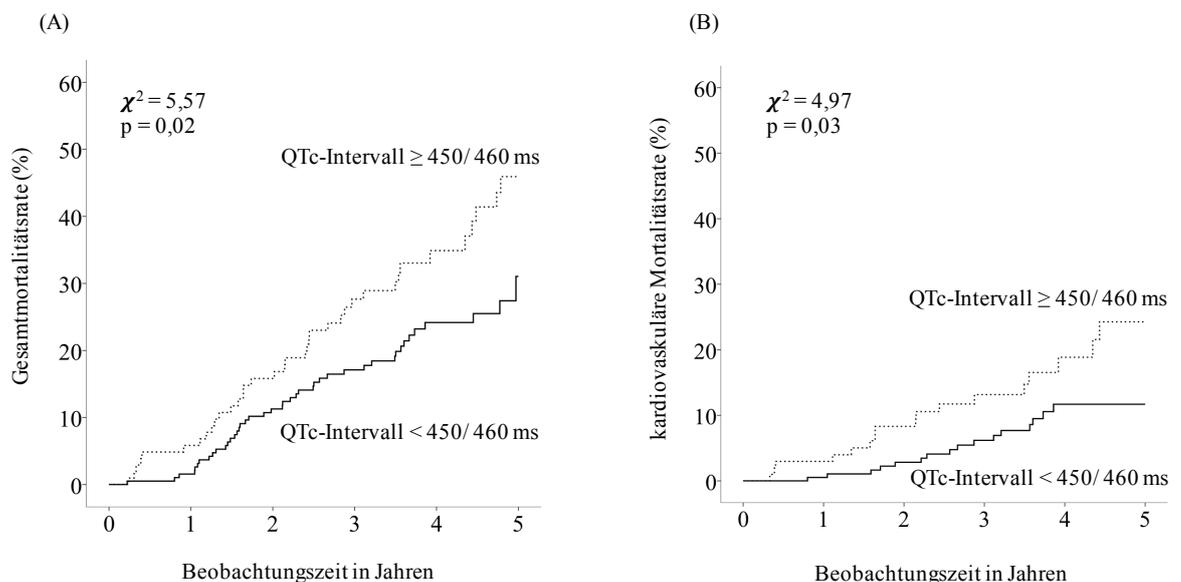
Abbildung 15: Darstellung der Kaplan-Meier Kurven für die Gesamtmortalität (A) und die kardiovaskuläre Mortalität (B) in Abhängigkeit des QRS-Intervalls. Angabe der Ergebnisse des Log-Rank- und Chi-Quadrat-Tests und der Patienten unter Risiko.

3.4.1.3 Überlebenszeitanalyse unter Betrachtung des QTc-Intervalls

Für die Überlebenszeitanalyse wurden die Patienten anhand ihrer frequenzkorrigierten QT-Intervalle in zwei Gruppen eingeteilt ($QTc < 450/460$ ms; $QTc \geq 450/460$ ms) und ihr Überleben mittels des Kaplan-Meier-Schätzers verglichen. Für die Gesamtmortalität zeigte sich bei Männern mit QTc -Intervallen ≥ 450 ms und bei Frauen mit QTc -Intervallen ≥ 460 ms eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit als bei Patienten mit QTc -Intervallen < 450 ms (M), bzw. < 460 ms (F) ($p = 0,02$). Während die geschätzte 3-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit einem QTc -Intervall $< 450/460$ ms 93,81 % betrug, betrug diese bei Patienten mit einem QTc -Intervall $\geq 450/460$ ms nur 86,84 %.

Der Log-Rank-Test ergab auch für die kardiovaskuläre Mortalität einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Mortalitätsrisikos beider Gruppen ($p = 0,03$). Die Analyse der nicht-kardiovaskulären Mortalität ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Überlebenszeiten ($p = 0,22$, $\chi^2 = 1,48$).

Abbildung 16 zeigt die Kaplan-Meier Kurven der Gesamtmortalität (A) und der kardiovaskulären Mortalität (B) in Bezug auf die Mittelwerte der QTc -Intervalle.



Patienten unter Risiko

$\geq 450/460$ ms	104	96	82	60	34	15	104	96	82	60	34	15
$< 450/460$ ms	197	186	162	127	73	19	197	186	162	127	73	19

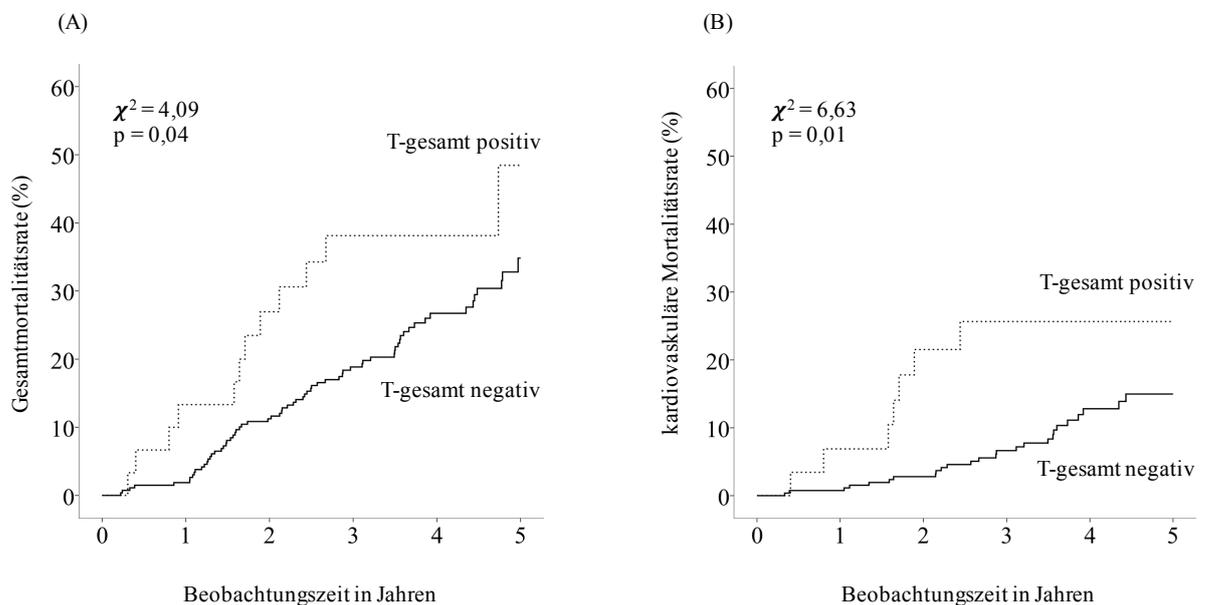
Abbildung 16: Darstellung der Kaplan-Meier Kurven für die Gesamtmortalität (A) und die kardiovaskuläre Mortalität (B) in Abhängigkeit des QTc -Intervalls. Angabe der Ergebnisse des Log-Rank- und Chi-Quadrat-Tests und der Patienten unter Risiko.

3.4.1.4 Überlebenszeitanalyse unter Betrachtung der T-Wellen-Ausrichtung

Die Ausrichtung der T-Welle in Ableitung aVR hatte in Bezug auf die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (Abbildung 17). In Bezug auf die Gesamtmortalität lag bei Patienten mit einer positiven T-Welle die geschätzte 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 86,67 %, während diese bei Patienten mit einer negativen T-Welle bei 98,12 % lag. Die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug bei Patienten mit einer positiven T-Welle 61,87 %, bei Patienten mit einer negativen T-Welle 81,15 %.

Hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität ergab sich für dialysepflichtige Patienten mit positiver T-Welle nach drei Jahren eine Mortalitätsrate von 25,66 %. Für dialysepflichtige Patienten mit negativer T-Welle betrug diese kardiovaskuläre Mortalitätsrate nach drei Jahren 6,64 %. In Bezug auf die nicht-kardiovaskuläre Mortalität ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen ($p = 0,63$, $\chi^2 = 0,23$).

Abbildung 17 stellt die Mortalitätsraten der Gesamtmortalität (A) und der kardiovaskulären Mortalität (B) in Abhängigkeit der Ausrichtung der T-Welle dar.



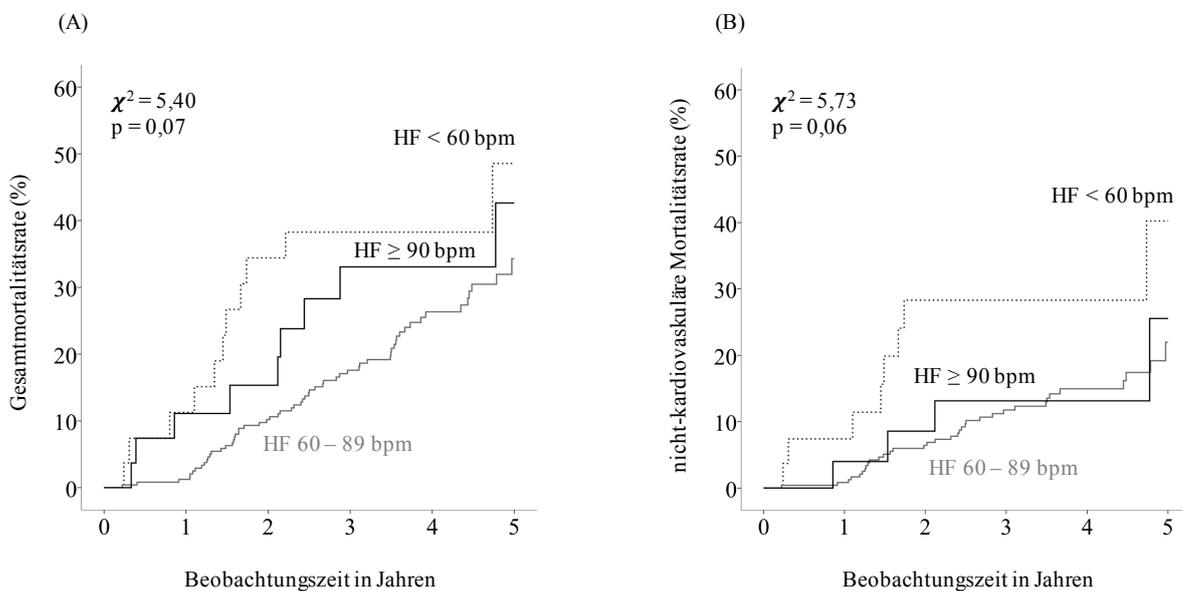
Patienten unter Risiko

T positiv	30	26	21	15	7	2	30	26	21	15	7	2
T negativ	271	256	223	172	100	32	271	256	223	172	100	32

Abbildung 17: Darstellung der Kaplan-Meier Kurven für die Gesamtmortalität (A) und die kardiovaskuläre Mortalität (B) in Abhängigkeit der Ausrichtung der T-Welle in Ableitung aVR (T-gesamt). Angabe der Ergebnisse des Log-Rank- und Chi-Quadrat-Tests und der Patienten unter Risiko.

3.4.1.5 Überlebenszeitanalyse unter Betrachtung der Herzfrequenz

Die Patienten wurden dafür anhand der Mittelwerte ihrer Herzfrequenzen (HF) aller acht Messzeitpunkte in drei Gruppen eingeteilt und ihr Überleben verglichen (HF < 60 bpm, HF zwischen 60-89 bpm, HF ≥ 90 bpm); (Abbildung 18 (A)). Dabei konnten zwischen den drei Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Der Vergleich zwischen Patienten mit einer Herzfrequenz < 60 bpm und einer Herzfrequenz zwischen 60-89 bpm erbrachte bei Betrachtung der Gesamtmortalität einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Mortalitätsrisikos ($p = 0,03$, $\chi^2 = 4,55$). Während die geschätzte 3-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit einer Herzfrequenz im Normbereich bei 82,25 % lag, betrug diese bei Patienten mit einer Bradykardie 61,73 %. In Bezug auf die nicht-kardiovaskuläre Mortalität zeigte sich über den gesamten Beobachtungszeitraum für die Gruppe dialysepflichtiger Patienten mit Bradykardie ein höheres Mortalitätsrisiko als für dialysepflichtige Patienten mit Normofrequenz ($p = 0,02$, $\chi^2 = 5,57$; Abbildung 18 (B)). In Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität zeigten sich sowohl bei dem Vergleich der drei, als auch der zwei Gruppen, keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Überlebens ($p = 0,33$, $\chi^2 = 2,19$). In Abbildung 18 sind die Mortalitätsraten der einzelnen HF-Gruppen in Bezug auf die Gesamtmortalität (A) und die nicht-kardiovaskuläre Mortalität (B) dargestellt.



Patienten unter Risiko

< 60 bpm	27	23	17	13	8	3	27	23	17	13	8	3
60-89 bpm	247	235	207	160	88	28	247	235	207	160	88	28
≥ 90 bpm	27	24	20	14	11	3	27	24	20	14	11	3

Abbildung 18: Darstellung der Kaplan-Meier Kurven für die Gesamtmortalität (A) und die nicht-kardiovaskuläre Mortalität (B) in Abhängigkeit der Herzfrequenz (HF). Angabe der Ergebnisse des Log-Rank- und Chi-Quadrat-Tests und der Patienten unter Risiko.

3.4.2 Cox-Regression

Für die Cox-Regressionen wurden die Mittelwerte der EKG-Parameter als kategoriale Variablen analysiert. Die Ergebnisse der Cox-Regressions-Modelle in Bezug auf die Gesamtmortalität, die kardiovaskuläre und die nicht-kardiovaskuläre Mortalität sind in Tabelle 12 auf Seite 53 dargestellt.

3.4.2.1 Cox- Regression zur Gesamtmortalität

In Bezug auf das PQ-Intervall zeigte sich in der univariablen Cox-Regression, dass das Sterberisiko bei Dialysepatienten in der Gruppe mit einem pathologisch verlängerten PQ-Intervall ≥ 200 ms um den Faktor 1,76 höher war als in der Gruppe mit einem PQ-Intervall < 200 ms (HR 1,76 (95 % KI: 1,12 – 2,78); $p = 0,02$). Nach Adjustierung für die Modelle a), b) und c) ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in beiden PQ-Intervall-Gruppen nachweisen.

Bei Betrachtung der QRS-Intervalle zeigte sich für die Gesamtmortalität weder bei der univariablen noch bei der adjustierten Cox-Regression ein statistisch signifikanter Unterschied. Bei dem Vergleich der Patientengruppe mit einem QRS-Intervall < 100 ms und der Patientengruppe mit einem QRS-Intervall ≥ 120 ms ließ sich in der univariablen Cox-Regression hinsichtlich des Mortalitätsrisikos ein Trend verzeichnen (HR 1,72 (95 % KI: 0,99 – 3,00); $p = 0,06$).

Bei Betrachtung der anderen EKG-Parameter zeigte sich auch für das QTc-Intervall ≥ 450 ms/ 460 ms und das Vorliegen einer positiven T-Wellen-Amplitude in der univariablen Cox-Regression ein negativer Effekt auf das Sterberisiko. Im Vergleich zu den Dialysepatienten mit einem QTc-Intervall $< 450/460$ ms zeigte sich, dass das Sterberisiko für Patienten mit einem QTc-Intervall $\geq 450/460$ ms um den Faktor 1,69 höher war (HR 1,69 (95 % KI: 1,09 – 2,62); $p = 0,02$). Bei dem Vorliegen einer positiven T-Welle in Ableitung aVR ließ sich hinsichtlich der Gesamtmortalität ein Trend erkennen (HR 1,87 (95 % KI: 1,01 – 3,45); $p = 0,05$). In Bezug auf die multivariable Cox-Regression zeigten sich sowohl für das QTc-Intervall als auch für die T-Wellen-Amplitude hinsichtlich der Gesamtmortalität keine signifikanten Unterschiede.

In Bezug auf die Herzfrequenz zeigte sich in der univariablen und adjustierten Cox-Regression (Modell a) und b)) ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit einer Normofrequenz im Vergleich zu Patienten mit einer Bradykardie. Genauso wie sich bei Patienten mit einer Bradykardie ein höheres Sterberisiko zeigte, zeigte sich nach Adjustierung für Alter und kardiovaskuläre Vorerkrankungen (Modell c) ein höheres Sterberisiko für tachykarde Patienten im Vergleich zu normofrequenten Patienten (HR 3,27 (95 % KI: 1,59 – 6,74); $p < 0,01$).

3.4.2.2 Cox-Regression zur kardiovaskulären Mortalität

In Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität ließen sich bei den PQ-Intervall-Gruppen weder in der univariablen noch in der adjustierten Cox-Regression statistisch signifikante Unterschiede nachweisen. Bei Vergleich des QRS-Intervalls < 100 ms mit dem QRS-Intervall ≥ 120 ms zeigten sich in der univariablen Cox-Regression signifikante Unterschiede hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität (HR 3,20 (95 % KI: 1,38 – 7,42); $p < 0,01$).

In Bezug auf das QTc-Intervall zeigte sich in der univariablen Cox-Regression, dass Patienten mit einem QTc-Intervall $\geq 450/460$ ms ein 2,14-fach erhöhtes Risiko haben an kardiovaskulären Ursachen zu versterben im Vergleich zu Patienten mit einem QTc-Intervall $< 450/460$ ms (HR 2,14 (95 % KI: 1,08 – 4,23); $p = 0,03$). Auch bei Betrachtung der T-Wellen-Ausrichtung (T-gesamt) ließ sich in der univariablen Cox-Analyse ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen feststellen (HR 2,85 (95 % KI: 1,24 – 6,58); $p = 0,01$).

Im Vergleich zu den anderen EKG-Parametern zeigte sich nach Adjustierung mit dem Alter und kardiovaskulären Vorerkrankungen (Modell c) nur für die Herzfrequenz ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens. Patienten mit einer Tachykardie starben häufiger an kardiovaskulären Ursachen als Patienten mit einer Herzfrequenz im Normbereich (HR 4,38 (95 % KI: 1,63 – 11,79); $p < 0,01$).

Bei Betrachtung der dichotomen Kategorisierung mit einem Grenzwert von 120 ms ergaben sich für das QRS-Intervall sowohl in der univariablen als auch der multivariablen Cox-Regression (Modell c) signifikante Unterschiede. Patienten mit einer QRS-Dauer ≥ 120 ms hatten ein 2,93-fach höheres Risiko an kardiovaskulären Ursachen zu versterben als Patienten < 120 ms (univariable Cox-Regression: HR 2,93 (95 % KI: 1,44 – 5,97); $p < 0,01$; multivariable Cox-Regression: HR 2,20 (95 % KI: 1,07 – 4,52); $p = 0,03$).

In Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität ließen sich statistisch signifikante Unterschiede im Überleben je nach Anzahl der pathologisch veränderten EKG-Parameter feststellen. Bei Vorliegen einer positiven T-Welle, eines verlängerten QRS- oder QTc-Intervalls zeichnete sich in der univariablen Cox-Regression ein Trend ab (HR 2,18 (95 % KI: 0,94 – 5,02); $p = 0,07$).

Bei Vorliegen von mindestens zwei veränderten Parametern erhöhte sich in der univariablen Cox-Regression das Mortalitätsrisiko im Vergleich zu der Gruppe ohne einen pathologischen Parameter um den Faktor 4,18 (HR 4,18 (95 % KI: 1,68 – 10,41); $p = 0,002$). Dies zeigte sich auch nach einer Adjustierung mit Modell c) in der multivariablen Cox-Regression (HR 2,99 (95 % KI: 1,19 – 7,50); $p = 0,02$).

In der Patientengruppe mit drei pathologisch veränderten Parametern lag das Risiko an einer kardiovaskulären Ursache zu versterben in der univariablen Cox-Regression 4,88-mal höher als in der Gruppe mit QRS-Intervallen < 120 ms, QTc-Intervallen < 450/460 ms und einer negativen T-Welle in Ableitung aVR (HR 4,88 (95 % KI: 1,36 – 17,50); p = 0,02). Der Vergleich zwischen den Gruppen mit ein, zwei oder drei pathologischen Intervallen untereinander erbrachte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des kardiovaskulären Mortalitätsrisikos. Auch einzelne Kombinationen dieser drei Parameter zeigten in der uni- und multivariablen Cox-Regression keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Mortalitätsrisikos.

3.4.2.3 Cox-Regression für die nicht-kardiovaskuläre Mortalität

In Bezug auf die nicht-kardiovaskuläre Mortalität zeigte sich für Patienten mit einem PQ-Intervall ≥ 200 ms im Vergleich zu Patienten mit einem PQ-Intervall < 200 ms ein höheres Sterberisiko (HR 2,49 (95 % KI: 1,40 – 4,42); p < 0,01). Nach Adjustierung für Alter und kardiovaskuläre Vorerkrankungen (Modell c) ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in beiden PQ-Intervall Gruppen oder den anderen EKG-Parametern nachweisen. Bei Betrachtung der Herzfrequenz zeigte sich hinsichtlich der nicht-kardiovaskulären Mortalität in der univariablen Cox-Regression ein statistisch signifikant höheres Sterberisiko in der Gruppe der bradykarden Patienten im Vergleich zu den normofrequenten Patienten (HR 2,45 (95 % KI: 1,14 – 5,28); p = 0,02). Für die anderen untersuchten EKG-Parameter waren keine statistisch signifikanten Ergebnisse nachweisbar.

Tabelle 12: Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regression in Bezug auf die Gesamtmortalität (linke Tabelle), der kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären Mortalität (rechte Tabelle).

<u>Gesamtmortalität</u>		univariable HR (95% KI)			multivariable HR (95% KI)		
Parameter	<i>p</i>	Modell a)	<i>p</i>	Modell b)	<i>p</i>	Modell c)	<i>p</i>
PQ-Intervall ≥ 200ms	0,02	0,96 (0,58 - 1,60)	0,88	0,97 (0,60 - 1,57)	0,91	1,04 (0,66 - 1,66)	0,86
QRS-Intervall 100 - 119,99 ms	0,90	0,66 (0,37 - 1,16)	0,15	0,72 (0,42 - 1,23)	0,23	0,82 (0,49 - 1,37)	0,45
QRS-Intervall ≥ 120 ms	0,06	1,01 (0,53 - 1,94)	0,97	1,11 (0,62 - 2,01)	0,73	1,18 (0,67 - 2,07)	0,57
QTc-Intervall ≥ 450/460 ms	0,02	1,03 (0,64 - 1,67)	0,90	1,06 (0,67 - 1,69)	0,80	1,24 (0,80 - 1,94)	0,34
T-gesamt positiv	0,05	1,26 (0,64 - 2,51)	0,51	1,08 (0,56 - 2,08)	0,81	1,43 (0,77 - 2,65)	0,26
Herzfrequenz < 60 bpm	0,04	2,23 (1,09 - 4,55)	0,03	2,11 (1,07 - 4,17)	0,03	1,63 (0,85 - 3,11)	0,14
Herzfrequenz ≥ 90 bpm	0,26	2,47 (1,08 - 5,65)	0,03	1,95 (0,85 - 4,47)	0,12	3,27 (1,59 - 6,74)	< 0,01

<u>kardiovaskuläre Mortalität</u>		univariable HR (95% KI)			multivariable HR (95% KI)		
Parameter	<i>p</i>	Modell a)	<i>p</i>	Modell b)	<i>p</i>	Modell c)	<i>p</i>
PQ-Intervall ≥ 200ms	0,99	0,58 (0,26 - 1,29)	0,18	2,49 (1,40 - 4,42)	< 0,01	1,51 (0,84 - 2,72)	0,17
QRS-Intervall 100 - 119,99 ms	0,66	1,02 (0,43 - 2,41)	0,97	0,85 (0,45 - 1,62)	0,63	0,73 (0,38 - 1,38)	0,33
QRS-Intervall ≥ 120 ms	< 0,01	2,18 (0,92 - 5,17)	0,08	1,05 (0,48 - 2,30)	0,91	0,73 (0,33 - 1,60)	0,43
QTc-Intervall ≥ 450/460 ms	0,03	1,58 (0,79 - 3,15)	0,20	1,43 (0,80 - 2,50)	0,23	1,05 (0,58 - 1,88)	0,88
T-gesamt positiv	0,01	2,11 (0,91 - 4,89)	0,08	1,26 (0,50 - 3,18)	0,63	0,98 (0,39 - 2,50)	0,97
Herzfrequenz < 60 bpm	0,65	1,07 (0,32 - 3,55)	0,92	2,45 (1,14 - 5,28)	0,02	2,03 (0,94 - 4,38)	0,07
Herzfrequenz ≥ 90 bpm	0,16	4,38 (1,63 - 11,79)	< 0,01	1,14 (0,40 - 3,21)	0,81	2,47 (0,85 - 7,17)	0,10

Modell a): Alter, Inflationsparameter (hsCRP), Serumalbumin, Charlson-Komorbiditäts-Index, Hämoglobin, Dialyseparameter (Harnstoff)
 Modell b): Alter, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Vorerkrankungen, Hypercholesterinämie, effektive Dialysezeit in Stunden, Charlson-Komorbiditäts-Index, kumulierte Hospitalisationstage
 Modell c): Alter, kardiovaskuläre Vorerkrankungen (Myokardinfarkt/ KHK/ Herzinsuffizienz/ pAVK/ zentrale vaskuläre Erkrankung)

3.4.2.4 Cox-Regression der minimalen EKG-Intervalle

Für die Cox-Regression der minimalen Intervalle wurden für die jeweiligen EKG-Parameter anstatt der Mittelwerte die niedrigsten Intervall-Werte aller acht Messzeitpunkte zur Auswertung herangezogen. Dabei ergaben sich für die uni- und multivariablen Cox-Regressionen die in Tabelle 13 dargestellten Ergebnisse.

Tabelle 13: Uni- und multivariable Cox-Regression der minimalen Intervall-Werte aller acht Messzeitpunkte.

Gesamt mortalität				
Parameter	univariable HR (95% KI)		multivariable HR (95% KI)	
		p	Modell c)*	p
PQ-Intervall \geq 200ms	1,57 (0,87 - 2,85)	0,14	0,95 (0,52 - 1,74)	0,88
QRS-Intervall 100 - 119,99 ms	1,37 (0,79 - 2,36)	0,26	1,29 (0,75 - 2,22)	0,36
QRS-Intervall \geq 120 ms	2,10 (1,17 - 3,76)	0,01	1,44 (0,80 - 2,61)	0,23
QTc-Intervall \geq 450/460 ms	1,82 (1,04 - 3,19)	0,04	1,33 (0,76 - 2,35)	0,32
Herzfrequenz < 60 bpm	1,34 (0,86 - 2,09)	0,19	1,04 (0,66 - 1,62)	0,88
Herzfrequenz \geq 90 bpm	4,80 (0,65 - 35,25)	0,12	11,85 (1,33 - 105,89)	0,03

kardiovaskuläre Mortalität				
Parameter	univariable HR (95% KI)		multivariable HR (95% KI)	
		p	Modell c)*	p
PQ-Intervall \geq 200ms	0,52 (0,12 - 2,17)	0,37	0,30 (0,07 - 1,28)	0,10
QRS-Intervall 100 - 119,99 ms	2,85 (1,29 - 6,29)	< 0,01	2,77 (1,26 - 6,12)	0,01
QRS-Intervall \geq 120 ms	3,84 (1,61 - 9,17)	< 0,01	2,46 (1,01 - 5,99)	0,05
QTc-Intervall \geq 450/460 ms	2,49 (1,12 - 5,53)	0,03	1,78 (0,80 - 3,97)	0,16
Herzfrequenz < 60 bpm	1,03 (0,51 - 2,08)	0,94	0,78 (0,38 - 1,58)	0,48
Herzfrequenz \geq 90 bpm	11,49 (1,49 - 88,63)	0,02	38,90 (3,28 - 461,06)	< 0,01

nicht-kardiovaskuläre Mortalität				
Parameter	univariable HR (95% KI)		multivariable HR (95% KI)	
		p	Modell c)*	p
PQ-Intervall \geq 200ms	2,49 (1,26 - 4,89)	< 0,01	1,55 (0,78 - 3,07)	0,21
QRS-Intervall 100 - 119,99 ms	0,75 (0,33 - 1,70)	0,49	0,70 (0,31 - 1,57)	0,38
QRS-Intervall \geq 120 ms	1,38 (0,61 - 3,12)	0,44	0,98 (0,43 - 2,25)	0,96
QTc-Intervall \geq 450/460 ms	1,39 (0,62 - 3,11)	0,42	1,04 (0,46 - 2,33)	0,93
Herzfrequenz < 60 bpm	1,60 (0,91 - 2,84)	0,11	1,25 (0,70 - 2,23)	0,44
Herzfrequenz \geq 90 bpm	0,05 (0,00 - 5,34)	0,82	0,00 (0,00 - 4,78)	0,99

* Adjustierung für Alter und kardiovaskuläre Vorerkrankungen (Myokardinfarkt/ KHK/ Herzinsuffizienz/ pAVK/ zentrale vaskuläre Erkrankung)

In Bezug auf die Gesamt mortalität zeigte sich in der univariablen Cox-Regression, dass das Sterberisiko bei Patienten mit einem minimalen QRS-Intervallen \geq 120 ms 2,1-fach höher war als in der Vergleichsgruppe der Patienten mit einem QRS-Intervall < 100 ms (HR 2,10 (95 % KI: 1,17 – 3,76); p = 0,01). Dieser signifikante Unterschied ließ sich auch in der univariablen Cox-Regression bei Patienten mit einem minimalen QTc-Intervall \geq 450/460 ms finden (HR 1,82 (95 % KI: 1,04 – 3,19); p = 0,04).

In Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität zeigte sich bei Betrachtung der minimalen Werte außer bei den PQ-Intervallen bei allen pathologisch verlängerten EKG-Intervallen ein signifikant erhöhtes Sterberisiko an kardiovaskulären Ursachen.

Patienten, deren kleinstes QRS-Intervall aller acht Messzeitpunkte ≥ 120 ms lag, hatten ein 3,84-fach erhöhtes Sterberisiko an kardiovaskulären Ursachen als Patienten, deren kleinstes QRS-Intervall < 100 ms lag (HR 3,84 (95 % KI: 1,61 – 9,17); $p < 0,01$). In der multivariablen Analyse ließ sich hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos für ein minimales pathologisches QRS-Intervall ≥ 120 ms ein Trend erkennen ($p = 0,05$). Bei den minimalen QTc-Intervallen aller acht Messzeitpunkte zeigte sich in der univariablen Cox-Regression ein höheres Sterberisiko in der Gruppe der Hämodialysepatienten mit einem QTc-Intervall $\geq 450/460$ ms im Vergleich mit der Patientengruppe $< 450/460$ ms. In Bezug auf die Herzfrequenz zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens. Sowohl in der univariablen als auch in der multivariablen Cox-Regression zeigte sich ein deutlich erhöhtes Sterberisiko der Patienten, deren geringste Herzfrequenz ≥ 90 bpm betrug im Vergleich zu denen, deren geringste Herzfrequenz im Normbereich lag (HR 38,90 (95 % KI: 3,28 – 461,06); $p < 0,01$). Ein ähnliches Resultat zeigte sich auch in Bezug auf die Herzfrequenz hinsichtlich der Gesamtmortalität (HR 11,85 (95 % KI: 1,33 – 105,89); $p = 0,03$).

Bei der nicht-kardiovaskulären Mortalität zeigte sich ein erhöhtes Sterberisiko bei Patienten mit einem minimalen PQ-Intervall ≥ 200 ms im Vergleich zu Patienten mit einem minimalen PQ-Intervall < 200 ms (HR 2,49 (95 % KI: 1,26 – 4,89); $p < 0,01$) (siehe Tabelle 13).

3.4.2.5 Cox-Regression der maximalen EKG-Intervalle

Hierfür wurden für die jeweiligen EKG-Parameter anstatt der Mittelwerte die maximalen Intervall-Werte aus allen acht Messzeitpunkten zur Auswertung ausgewählt. Dabei zeigten sich für die uni- und multivariablen Cox-Regressionen die in Tabelle 14 aufgeführten Ergebnisse.

In Bezug auf die maximalen Werte aller acht EKG-Intervalle zeigte sich nur bei einer Herzfrequenz < 60 bpm im Vergleich zu normofrequenten Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied beider Gruppen in Bezug auf die Gesamt- und die nicht-kardiovaskuläre Mortalität. Dieses höhere Sterberisiko für Patienten mit einer maximalen Herzfrequenz < 60 bpm lag für die Gesamtmortalität und die nicht-kardiovaskuläre Mortalität sowohl in der univariablen als auch in der multivariablen Cox-Regression (Modell c)) vor (Tabelle 14).

Tabelle 14: Uni- und multivariable Cox-Regression der maximalen Intervall-Werte aller acht Messzeitpunkte.

Gesamtmortalität				
Parameter	univariable HR (95% KI)		multivariable HR (95% KI)	
		<i>p</i>	Modell c)*	<i>p</i>
PQ-Intervall ≥ 200ms	1,39 (0,89 - 2,16)	0,14	0,86 (0,54 - 1,34)	0,50
QRS-Intervall 100 - 119,99 ms	0,93 (0,49 - 1,76)	0,82	0,96 (0,50 - 1,83)	0,90
QRS-Intervall ≥120 ms	1,34 (0,71 - 2,54)	0,37	1,09 (0,57 - 2,08)	0,79
QTc-Intervall ≥ 450/460 ms	1,75 (0,98 - 3,11)	0,06	1,31 (0,73 - 2,34)	0,37
Herzfrequenz < 60 bpm	7,18 (2,80 - 18,40)	< 0,0001	5,16 (2,02 - 13,22)	< 0,001
Herzfrequenz ≥ 90 bpm	0,64 (0,40 - 1,04)	0,07	1,00 (0,62 - 1,63)	0,99

kardiovaskuläre Mortalität				
Parameter	univariable HR (95% KI)		multivariable HR (95% KI)	
		<i>p</i>	Modell c)*	<i>p</i>
PQ-Intervall ≥ 200ms	1,04 (0,52 - 2,05)	0,92	0,62 (0,31 - 1,24)	0,18
QRS-Intervall 100 - 119,99 ms	0,94 (0,29 - 2,99)	0,91	0,94 (0,29 - 3,01)	0,91
QRS-Intervall ≥120 ms	2,50 (0,85 - 7,36)	0,10	2,07 (0,70 - 6,15)	0,19
QTc-Intervall ≥ 450/460 ms	2,11 (0,82 - 5,47)	0,12	1,56 (0,60 - 4,05)	0,37
Herzfrequenz < 60 bpm	4,33 (0,57 - 33,25)	0,16	3,03 (0,39 - 23,48)	0,29
Herzfrequenz ≥ 90 bpm	0,77 (0,37 - 1,57)	0,47	1,23 (0,60 - 2,53)	0,58

nicht-kardiovaskuläre Mortalität				
Parameter	univariable HR (95% KI)		multivariable HR (95% KI)	
		<i>p</i>	Modell c)*	<i>p</i>
PQ-Intervall ≥ 200ms	1,72 (0,96 - 3,10)	0,07	1,08 (0,59 - 1,97)	0,80
QRS-Intervall 100 - 119,99 ms	0,93 (0,43 - 2,00)	0,84	0,97 (0,45 - 2,10)	0,93
QRS-Intervall ≥120 ms	0,83 (0,36 - 1,90)	0,65	0,67 (0,29 - 1,54)	0,35
QTc-Intervall ≥ 450/460 ms	1,54 (0,75 - 3,20)	0,24	1,17 (0,56 - 2,44)	0,67
Herzfrequenz < 60 bpm	8,63 (2,96 - 25,20)	< 0,0001	6,31 (2,17 - 18,35)	< 0,001
Herzfrequenz ≥ 90 bpm	0,56 (0,29 - 1,07)	0,08	0,85 (0,44 - 1,66)	0,64

* Adjustierung für Alter und kardiovaskuläre Vorerkrankungen (Myokardinfarkt/ KHK/ Herzinsuffizienz/ pAVK/ zentrale vaskuläre Erkrankung)

3.4.2.6 Cox-Regression der relativen Änderung der Intervalle vor und nach Dialyse

Da die Untersuchung der anderen Intervalländerungen keine signifikanten Ergebnisse lieferte, werden im Folgenden nur die Ergebnisse der relativen Änderung des Intervall-Wertes von Minute 5 (Baselinewert) zu Minute 540 (kurz nach Dialyseende) dargestellt (Δ_2). Es zeigten sich bei Betrachtung der univariablen Cox-Regression in Bezug auf die relative Änderung keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Mortalitätsoutcomes. Bei der relativen Änderung des QTc-Intervalls (QTc-Intervall Δ_2) ließ sich in Bezug auf die Gesamtmortalität ein Trend erkennen. Dieser Unterschied zeigte sich in der nach Alter und kardiovaskulären Vorerkrankungen (Modell c)) adjustierten Cox-Regression als statistisch signifikant (HR 46,28 (95 % KI: 1,32–1623,14); $p = 0,04$). Bei den anderen EKG-Parametern war ein Einfluss nicht nachweisbar. Diese Ergebnisse der Cox-Regression der relativen Änderungen der Intervalle (Δ_2) sind in Tabelle 15 dargestellt:

Tabelle 15: Uni- und multivariable Cox-Regression der relativen Änderungen der Intervalle von Minute 5 (Baselinewert) - 540 (kurz nach Dialyseende) (Δ_2).

Gesamtmortalität				
Parameter	univariable HR (95% KI)		multivariable HR (95% KI)	
		<i>p</i>	Modell c)*	<i>p</i>
PQ-Intervall Δ_2	0,72 (0,11 - 4,67)	0,73	0,67 (0,11 - 3,96)	0,66
QRS-Intervall Δ_2	1,26 (0,12 - 13,19)	0,85	1,58 (0,12 - 21,69)	0,73
QTc-Intervall Δ_2	22,10 (0,78 - 624,08)	0,07	46,28 (1,32 - 1623,14)	0,04
Herzfrequenz Δ_2	2,25 (0,78 - 6,49)	0,13	1,78 (0,65 - 4,85)	0,26

kardiovaskuläre Mortalität				
Parameter	univariable HR (95% KI)		multivariable HR (95% KI)	
		<i>p</i>	Modell c)*	<i>p</i>
PQ-Intervall Δ_2	0,79 (0,05 - 13,00)	0,87	0,62 (0,04 - 9,01)	0,73
QRS-Intervall Δ_2	5,86 (0,17 - 200,66)	0,33	11,97 (0,24 - 592,63)	0,21
QTc-Intervall Δ_2	35,75 (0,22 - 5915,88)	0,17	97,10 (0,41 - 22864,58)	0,10
Herzfrequenz Δ_2	3,59 (0,82 - 15,64)	0,09	2,74 (0,69 - 10,85)	0,15

nicht-kardiovaskuläre Mortalität				
Parameter	univariable HR (95% KI)		multivariable HR (95% KI)	
		<i>p</i>	Modell c)*	<i>p</i>
PQ-Intervall Δ_2	0,67 (0,06 - 8,20)	0,76	0,70 (0,06 - 7,63)	0,77
QRS-Intervall Δ_2	0,39 (0,02 - 8,53)	0,55	0,33 (0,01 - 10,82)	0,53
QTc-Intervall Δ_2	15,45 (0,19 - 1280,83)	0,23	26,42 (0,24 - 2866,77)	0,17
Herzfrequenz Δ_2	1,51 (0,34 - 6,78)	0,59	1,22 (0,29 - 5,12)	0,79

* Adjustierung für Alter und kardiovaskuläre Vorerkrankungen (Myokardinfarkt/ KHK/ Herzinsuffizienz/ pAVK/ zentrale vaskuläre Erkrankung)

Zum anderen wurde untersucht, ob eine Zunahme des Intervalls von Minute 5 - 540 (positives Δ_2) mit einem erhöhten Risiko im Vergleich zu einer Abnahme des Intervalls (negatives Δ_2) einherging (Tabelle 16). Dabei zeigte sich in Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität ein Trend für das QRS-Intervall sowohl in der univariablen als auch der multivariablen Cox-Regression. Eine Zunahme der Herzfrequenz während der Dialyse (+ Δ_2) ging ebenfalls mit einer erhöhten Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität einher. Auch nach Adjustierung für Alter und kardiovaskuläre Vorerkrankungen (Modell c)) ergab sich bei einer Herzfrequenzzunahme ein 2,61-fach höheres Risiko an kardiovaskulären Ursachen zu versterben als bei Patienten mit einer Abnahme der Herzfrequenz (HR 2,61 (95 % KI: 1,13 – 6,05; $p = 0,03$). Für die Modelle a) und b) zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse und werden daher im Folgenden nicht berücksichtigt. Tabelle 16 stellt die Ergebnisse der Cox-Regression der kategorialen Variablen in Bezug auf eine Zu- oder Abnahme der Intervalle von Messzeitpunkt 1 – 5 (+/- Δ_2) dar.

Tabelle 16: Uni- und multivariable Cox-Regression der relativen Zu- oder Abnahme der Intervalle (+/- Δ_2) von Minute 5 (Baselinewert) - 540 (kurz nach Dialyseende).

Gesamt mortalität				
Parameter	univariable HR (95% KI)		multivariable HR (95% KI)	
		p	Modell c)*	p
PQ-Intervall + Δ_2	0,79 (0,49 - 1,29)	0,34	0,81 (0,49 - 1,33)	0,40
QRS-Intervall + Δ_2	1,31 (0,83 - 2,07)	0,25	1,31 (0,83 - 2,08)	0,25
QTc-Intervall + Δ_2	1,14 (0,71 - 1,82)	0,58	1,19 (0,74 - 1,90)	0,47
Herzfrequenz + Δ_2	1,79 (1,10 - 2,92)	0,02	1,63 (0,99 - 2,66)	0,05

kardiovaskuläre Mortalität				
Parameter	univariable HR (95% KI)		multivariable HR (95% KI)	
		p	Modell c)*	p
PQ-Intervall + Δ_2	0,86 (0,41 - 1,79)	0,69	0,85 (0,41 - 1,79)	0,68
QRS-Intervall + Δ_2	1,97 (0,96 - 4,04)	0,06	2,00 (0,97 - 4,11)	0,06
QTc-Intervall + Δ_2	1,41 (0,68 - 2,92)	0,36	1,49 (0,72 - 3,09)	0,29
Herzfrequenz + Δ_2	2,85 (1,23 - 6,58)	0,02	2,61 (1,13 - 6,05)	0,03

nicht-kardiovaskuläre Mortalität				
Parameter	univariable HR (95% KI)		multivariable HR (95% KI)	
		p	Modell c)*	p
PQ-Intervall + Δ_2	0,74 (0,38 - 1,42)	0,36	0,78 (0,40 - 1,50)	0,45
QRS-Intervall + Δ_2	0,97 (0,53 - 1,78)	0,92	0,96 (0,52 - 1,77)	0,89
QTc-Intervall + Δ_2	0,98 (0,53 - 1,80)	0,94	1,01 (0,55 - 1,86)	0,98
Herzfrequenz + Δ_2	1,33 (0,72 - 2,47)	0,37	1,20 (0,65 - 2,24)	0,56

*Adjustierung für Alter und kardiovaskuläre Vorerkrankungen (Myokardinfarkt/ KHK/ Herzinsuffizienz/ pAVK/ zentrale vaskuläre Erkrankung)

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Um die fatale Prognose von Dialysepatienten positiv zu beeinflussen, ist es notwendig ein Instrument zu finden, mit dem eine frühzeitige Erkennung von kardiovaskulären Komplikationen und so ein präventives Handeln ermöglicht wird. Hauptziel der vorliegenden Arbeit im Rahmen der ISAR-Studie war es daher mithilfe von 24-Stunden-EKGs eine Gruppe von einfach und routinemäßig verfügbaren elektrokardiografischen Parametern (PQ-, QRS-, QTc-Intervall, T-Welle) auf ihren prognostischen Nutzen bei Dialysepatienten zu untersuchen, um Prädiktoren der hohen kardiovaskulären Mortalität zu identifizieren. Um den richtigen Messzeitpunkt für die Analysen zu bestimmen und elektrokardiografische Veränderungen während der Dialyse zu detektieren, lag ein weiterer Fokus dieser Arbeit auf der Quantifizierung der Parameter im Verlauf sowie deren Auswirkung auf die Mortalität.

Von 301 ursprünglich eingeschlossenen Dialysepatienten verstarben 80 Patienten während des medianen Follow-ups von 3,56 Jahren, 33 an kardiovaskulären und 47 an nicht-kardiovaskulären Todesursachen. Hinsichtlich der Gesamtmortalität zeigten sich für Dialysepatienten mit pathologisch veränderten PQ-Intervallen ≥ 200 ms signifikante Unterschiede im Vergleich zu Dialysepatienten mit normwertiger atrioventrikulärer Überleitungszeit (HR 1,76 (95 % KI: 1,12 – 2,78); $p = 0,02$). Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit einem PQ-Intervall ≥ 200 ms betrug 50,83 %, während die der Patienten mit einem PQ-Intervall < 200 ms 68,56 % betrug. Es konnte in der Patientengruppe mit pathologischen PQ-Intervallen im Vergleich zu der Gruppe mit Intervallen im Normbereich ein signifikant erhöhtes Sterberisiko an nicht-kardiovaskulären Todesursachen festgestellt werden ($p < 0,01$). Hinsichtlich der Gesamt- und der nicht-kardiovaskulären Mortalität waren außerdem mithilfe der Überlebenszeitanalysen signifikante Unterschiede in Bezug auf die Herzfrequenz nachweisbar. Während die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit einer Herzfrequenz im Normbereich (HF 60-89 bpm) bei 65,34 % lag, betrug diese bei Patienten mit einer bradykarden Herzfrequenz < 60 bpm 51,44 % ($p = 0,03$). Diese Ergebnisse ließen sich für die Gesamtmortalität sowohl in den uni- als auch den multivariablen Analysen bestätigen.

Bei einer pathologischen Verlängerung des QTc-Intervalls $\geq 450/460$ ms oder einer positiven T-Wellen-Ausrichtung in Ableitung aVR war in den univariablen Analysen eine signifikant erhöhte Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität nachweisbar. Insbesondere bei Betrachtung der kardiovaskulären Mortalität zeigte sich zwischen den Gruppen mit QTc-Intervall $\geq 450/460$ ms und QTc-Intervall $< 450/460$ ms in den univariablen Analysen ein signifikanter Unterschied (HR 2,14 (95 % KI: 1,08 – 4,23); $p = 0,03$). Während die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit einem QTc-Intervall $\geq 450/460$ ms 54,08 % betrug, lag diese bei Patienten mit einem QTc-Intervall $< 450/460$ ms bei 68,96 % ($p = 0,02$).

Ähnliche signifikante Unterschiede zeigten sich auch zwischen den Gruppen mit einer positiven und negativen T-Welle in Ableitung aVR (HR 2,85 (95 % KI: 1,24 – 6,58); $p = 0,01$). Bei Patienten mit einer positiven T-Welle in Ableitung aVR lag die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 51,56 %, bei Patienten mit einer negativen T-Welle bei 65,18 % ($p = 0,04$). Auch bei Dialysepatienten mit QRS-Intervallen ≥ 120 ms und QRS-Intervallen < 100 ms zeigten sich hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität in den univariablen Analysen signifikante Unterschiede (HR 3,20 (95 % KI: 1,38 – 7,42); $p < 0,01$). Sowohl für die T-Welle als auch das QRS-Intervall war in den multivariablen Analysen in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko für die Gruppenunterschiede ein Trend nachweisbar ($p = 0,08$).

Im Vergleich zu anderen Arbeiten konnte die vorliegende Studie zudem zeigen, dass neben der prognostischen Relevanz einzelner EKG-Parameter auch eine Kombination von Parametern mit einer erhöhten Mortalität bei Dialysepatienten einhergeht. Es zeigte sich, dass das gleichzeitige Vorliegen pathologisch verlängerter QRS-, QTc- Intervalle und einer positiven T-Welle mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität assoziiert war. Bei Patienten mit drei pathologisch veränderten EKG-Parametern (QRS ≥ 120 ms, QTc $\geq 450/460$ ms, T-gesamt positiv) lag das Risiko an einer kardiovaskulären Ursache zu versterben etwa 4,9-mal höher als in der Gruppe mit QRS-Intervallen < 120 ms, QTc-Intervallen $< 450/460$ ms und einer negativen T-Welle in Ableitung aVR (HR 4,88 (95 % KI: 1,36 – 17,50); $p = 0,02$). Damit zeigte sich, dass auch das Ausmaß der elektromechanischen Schädigung eine bedeutende Rolle für die kardiovaskuläre Mortalität bei Dialysepatienten spielt.

Weitere Hypothesen dieser Arbeit bestanden darin, dass sich die oben genannten EKG-Parameter während und nach der Dialysebehandlung verändern und diese Änderung Auswirkungen auf die Mortalität hat. Kimura et al. konnten zeigen, dass das Risiko für Arrhythmien während und nach der Dialyse deutlich höher war als vor Beginn der Dialysebehandlung (Kimura et al. 1989). Um diese elektrophysiologische Instabilität objektivierbar zu machen, wurden in der vorliegenden Arbeit die EKG-Parameter zu acht Zeitpunkten (vor, während und nach der Dialysebehandlung) gemessen und die Mittelwerte für die Analysen herangezogen. Dabei zeigte sich für das PQ-Intervall kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Messzeitpunkten. Bei Betrachtung des QRS-Intervalls konnte ein signifikanter Unterschied des Intervalls zwischen dem Dialyseende und den Zeitpunkten nach Dialyse verzeichnet werden. Weiterhin konnte ein Anstieg des QTc-Intervall-Mittelwertes am Dialyseende im Vergleich zum Dialysebeginn festgestellt werden. In Bezug auf die prognostische Relevanz dieser Änderungen unter Dialyse ließen sich in der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Unterschiede feststellen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der einzelnen EKG-Parameter separat diskutiert.

4.2 Diskussion des PQ-Intervalls und der Herzfrequenz

In einer Follow-up-Studie von Abe et al. aus dem Jahr 1996 zeigte sich, dass bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz der Anteil derer mit einem AV-Block 1. Grades höher war als in einer Kohorte Nierengesunder sowie in einer Kohorte mit chronisch niereninsuffizienten Patienten ohne Dialysepflicht (Abe et al. 1996). Im Gegensatz zu Dialysepatienten gab es in der Vergangenheit zahlreiche Studien, die sich mit der prognostischen Relevanz einer verlängerten atrioventrikulären Überleitungszeit in der Allgemeinbevölkerung befassen haben (Aro et al. 2014; Cheng et al. 2009; Erikssen 1984; Magnani et al. 2013). Laut Aro et al. ließ sich in einer Studienpopulation von 10.785 Personen (mittleres Alter $44 \pm 8,5$ Jahre) keine Assoziation zwischen einer PQ-Intervall-Verlängerung und einer erhöhten Gesamtmortalität oder kardiovaskulären Mortalität nachweisen. Laut dieser Arbeit lag die Prävalenz eines verlängerten PQ-Intervalls bei 1-2 % der Allgemeinbevölkerung, stieg mit zunehmendem Alter an und stellte in der kardial gesunden Bevölkerung ein benignes Phänomen dar (Aro et al. 2014). Im Gegensatz dazu zeigte sich in anderen Studien von Rasmussen et al., Magnani et al. und Cheng et al., dass in der Allgemeinbevölkerung eine PQ-Verlängerung mit einem erhöhten Auftreten von Vorhofflimmern und einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität assoziiert war (Cheng et al. 2009; Magnani et al. 2013; Rasmussen et al. 2017). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in einer Kohorte mit chronisch niereninsuffizienten Patienten. In der Arbeit von Deo et al. ließ sich bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz und einer verlängerten atrioventrikulären Überleitungszeit neben einer erhöhten Gesamtmortalität auch eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität feststellen. Pathologisch verlängerte PR-Intervalle ≥ 200 ms stellten sich in der genannten Arbeit als unabhängiger Risikofaktor für einen kardiovaskulär verursachten Tod dar (Deo et al. 2016).

Da bei Hämodialysekohorten in Bezug auf Pathologien der atrialen Erregungsausbreitung und atrioventrikulären Überleitungszeit nur eine begrenzte Anzahl an prospektiven Analysen vorhanden sind, befasste sich die vorliegende Arbeit mit der Frage nach der prognostischen Relevanz eines pathologischen PQ-Intervalls bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. Dabei ließen sich in univariablen Analysen bei Dialysepatienten signifikante Unterschiede in Abhängigkeit des PQ-Intervalls hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der nicht-kardiovaskulären Mortalität nachweisen. Im Gegensatz zu den Ergebnissen in der Allgemeinbevölkerung von Cheng et al. zeigten sich bei dialysepflichtigen Patienten keine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei prolongiertem PQ-Intervall (Cheng et al. 2009). Es lässt sich vermuten, dass auch bei Dialysepatienten eine Verlängerung der Erregungsleitung vom Vorhof auf das Kammermyokard mit einem erhöhten Sterberisiko einhergeht, das jedoch nicht zwingend auf kardiovaskulären Ursachen beruht. Dass während der Beobachtungszeit in der untersuchten Dialysepopulation dennoch kardiovaskuläre Komplikationen auftraten, ist nicht auszuschließen. Eine andere Erklärung könnte der hohe Einsatz von AV-Knoten blockierender Medikation, wie beta-Blockern sein, die möglicherweise bei Hämodialysepatienten trotz pathologischer

PQ-Intervalle einen protektiven Einfluss auf die Entstehung von Arrhythmien ausüben können (Rasmussen et al. 2017).

Dem gegenüber stehen zwei Follow-up-Studien von Hage et al. und Krane et al., die bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz durchgeführt wurden (Hage et al. 2010; Krane et al. 2009). Im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zeigte sich bei beiden Studien keine erhöhte Gesamtmortalität bei atrioventrikulärer Leitungsstörung. Die Arbeit von Krane et al. befasste sich ausschließlich mit Diabetes mellitus Typ 2-Patienten, sodass eine Vergleichbarkeit nur bedingt möglich ist (Krane et al. 2009). In die Studie von Hage et al. wurden 200 Dialysepatienten eingeschlossen, die für eine Nierentransplantation geprüft und für einen mittleren Zeitraum von $3,3 \pm 2,3$ Jahren beobachtet wurden (Hage et al. 2010). In Bezug auf die Basischarakteristika unterschieden sich die Patientengruppen von Hage et al. sowie die der vorliegenden Arbeit deutlich. In der vorliegenden Arbeit lagen im Gegensatz zu Hage et al. für die Patientengruppe mit einem PQ-Intervall ≥ 200 ms folgende Unterschiede vor: höheres Alter, prozentual mehr Männer, höherer Charlson-Komorbiditäts-Index, höherer Anteil an Myokardinfarkten, KHK, Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus-Erkrankung in der Vorgeschichte. Die Patientengruppe mit atrioventrikulärer Überleitungszeit ≥ 200 ms war bei Hage et al. mit 56 ± 9 Jahren im Vergleich zu der vorliegenden Kohorte jünger und hatte nicht signifikant mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren. Eine Gemeinsamkeit beider Studien bestand darin, dass in der Gruppe mit pathologischer atrioventrikulärer Überleitungszeit auch die ventrikuläre Erregungsausbreitung signifikant länger war (Hage et al. 2010).

Weiterhin wird die Bestimmung des exakten Grenzwertes für eine pathologische Überleitungszeit in bisherigen Studien kontrovers diskutiert. Der Grenzwert liegt je nach Studie zwischen 200 ms bis 220 ms (Soliman et al. 2013). In der vorliegenden Studie ergaben sich bei den Überlebenszeitanalysen mit einem veränderten pathologischen Grenzwert von 220 ms keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich des Outcomes. Trotzdem könnte eine detaillierte Betrachtung der Grenzwerte, insbesondere für Dialysepatienten, Gegenstand zukünftiger Studien sein. Im Vergleich zu der vorliegenden Studie wurde in anderen Studien, wie bei Hage et al. und Deo et al., das PR-Intervall als Synonym für die atrioventrikuläre Überleitung verwendet, was zu Irritationen und mangelnder Vergleichbarkeit führen kann (Deo et al. 2016; Hage et al. 2010).

Um das Risiko für Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz besser zu verstehen, ist es unabdingbar die mit der Dialysebehandlung verbundenen Veränderungen und deren Auswirkungen auf die atrioventrikuläre Überleitung genauer zu beleuchten. Dafür wurden in der vorliegenden Arbeit die EKG-Parameter zu acht Zeitpunkten (vor, während und nach der Dialysebehandlung) gemessen und die Intervallwerte für die Analysen herangezogen. Dabei zeigten sich für das PQ-Intervall zwischen den einzelnen Messzeitpunkten keine signifikanten Unterschiede. Auch in Bezug auf die Gesamtmortalität

zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen der Verstorbenen und nicht-Verstorbenen hinsichtlich der atrioventrikulären Überleitungszeit. Somit konnte eine Assoziation der Veränderung der atrioventrikulären Überleitungszeit mit einer erhöhten Mortalität in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden.

Arbeiten, wie die von Astan et al. und Drighil et al., beschäftigten sich ebenfalls mit Veränderungen der atrioventrikulären Überleitungszeit nach Dialyse im Vergleich zum Zeitpunkt vor Dialysebeginn. Während bei Drighil et al. zudem die Zeit der Vorhoferregung (P-Welle) sowie die Höhe der P-Wellen-Amplitude im Vordergrund stand, befasste sich die Studie von Astan et al. ausschließlich mit der atrioventrikulären Überleitungszeit. In Bezug auf die Überleitungszeit zeigten sich in beiden Arbeiten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Messzeitpunkten (Astan et al. 2015; Drighil et al. 2008). Diese Ergebnisse unterstützen die der vorliegenden Arbeit, bei der sich ebenfalls keine signifikante Änderung des PQ-Intervalls während und nach der Dialysebehandlung zeigte. Im Gegensatz dazu befasste sich eine Arbeit von Tezcan et al. mit der Veränderung der Vorhoferregung (P-Welle) während des Dialyseverlaufs (Tezcan et al. 2004). Dabei zeigten sich am Ende der Dialysebehandlung signifikant höhere maximale Werte der P-Welle (P_{\max}) als zu Beginn der Dialyse (98 ± 13 ms vs. 125 ± 12 ms). Neben der Messmethodik unterschied sich das Studiendesign stark von der vorliegenden Arbeit. Eine deutlich kleinere Fallzahl (32 Patienten) und der Ausschluss von Patienten mit einer Diabetes mellitus-Erkrankung erschweren die Vergleichbarkeit mit anderen Studien.

Bei Betrachtung des PQ-Intervalls zeigte sich in der vorliegenden Arbeit ein signifikanter Unterschied in den Gruppen hinsichtlich des QRS-Intervalls und der Herzfrequenz. Bei Betrachtung des PQ-Intervalls und der Herzfrequenz fand sich bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ein inverser Zusammenhang beider Parameter. Patienten mit einem PQ-Intervall ≥ 200 ms wiesen eine signifikant niedrigere Herzfrequenz als Patienten mit einem PQ-Intervall im Normbereich auf. Dieser Zusammenhang deckt sich mit bisherigen Erkenntnissen in Bezug auf die Allgemeinbevölkerung (Atterhog & Loogna 1977; Malik et al. 2008; Toman et al. 2020). Die besondere prognostische Bedeutung dieses Zusammenhangs ließ sich auch in einer Arbeit von Silva et al. bei Hämodialysepatienten während eines medianen Follow-ups von vierzehn Monaten nachweisen. Dabei zeigte sich, dass ein verlängertes PR-Intervall mit dem Auftreten von Bradyarrhythmien assoziiert war (Silva et al. 2015).

Bei Betrachtung des PQ-Intervalls im Dialyseverlauf zeichnete sich ebenfalls ein negativer Zusammenhang mit der Herzfrequenz ab. Zum Messzeitpunkt in Minute 300 und 500 war ein Anstieg der Herzfrequenz zu beobachten. Volumenverluste im Dialyseverlauf könnten den Herzfrequenzanstieg erklären. Bei Betrachtung des PQ-Intervalls zeigte sich zu den beiden Messzeitpunkten eine Abnahme

des Intervalls. Um elektrophysiologische Vorgänge unter Dialyse zukünftig besser zu verstehen, sind zusätzliche labormedizinische Untersuchungen während des Dialyseverlaufs notwendig.

Bei Betrachtung der Herzfrequenz zeigten sich hinsichtlich der Gesamt- und der nicht-kardiovaskulären Mortalität signifikante Unterschiede zwischen bradykarden und normofrequenten Dialysepatienten. Auch die Betrachtung der maximalen Herzfrequenz aller acht Messzeitpunkte ergab hinsichtlich der Gesamt- und nicht-kardiovaskulären Mortalität sowohl in der uni- als auch der multivariablen Cox-Regression einen signifikanten Unterschied zwischen der bradykarden und der normofrequenten Gruppe. Diese Ergebnisse hinsichtlich einer erhöhten Gesamtmortalität bei Dialysepatienten mit bradykarder Herzfrequenz decken sich mit denen vorangehender Arbeiten. Es wird zudem vermutet, dass eher Bradyarrhythmien als Tachyarrhythmien zu der erhöhten Anzahl eines plötzlichen Herztodes bei Dialysepatienten führen (Kalra et al. 2018; Roy-Chaudhury et al. 2018; Wong et al. 2015). In Bezug auf die Pathogenese einer Bradykardie werden bei Dialysepatienten Faktoren, wie Hyperkaliämie, autonome Regulationsstörungen, Herzklappenveränderungen und obstruktive Schlafapnoe diskutiert (Mainigi et al. 2012; Rogovoy et al. 2019; Tada et al. 2007). Im Gegensatz zu einer Arbeit von Wong et al. zeigten sich in der vorliegenden Arbeit jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen normofrequenten und bradykarden Dialysepatienten hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität (Wong et al. 2015).

4.3 Diskussion des QRS-Intervalls

Dass ein pathologisches QRS-Intervall ≥ 120 ms bei Hämodialysepatienten von besonderer Bedeutung ist, zeigte eine Arbeit von Ajam et al., bei der sich in einer Hämodialysekohorte ($n = 88$) bei 13,6 % das Vorliegen eines Links- und Rechtsschenkelblocks zeigte. Im Vergleich zu den beiden Kontrollgruppen (Nierengesunde und chronisch niereninsuffiziente Patienten in frühen Stadien) ließ sich ebenfalls ein signifikant höheres Vorkommen eines pathologischen QRS-Intervalls ≥ 120 ms feststellen (Ajam et al. 2020). In der vorliegenden Arbeit wiesen Dialysepatienten mit einem pathologischen QRS-Intervall ≥ 120 ms ein höheres kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko auf als Patienten mit Intervallwerten im Normbereich (univariable HR 3,20 (95 % KI: 1,38 - 7,42); $p < 0,01$). Im Vergleich dazu zeichnete sich für die Gesamtmortalität ein Trend ab (univariable HR 1,72 (95 % KI: 0,99 - 3,00); $p = 0,06$). In der multivariablen Regressionsanalyse (adjustiert für Alter und kardiovaskuläre Vorerkrankungen) zeichnete sich für die kardiovaskuläre Mortalität in Bezug auf ein QRS-Intervall ≥ 120 ms ebenfalls ein positiver Trend ab. Patienten, bei denen der minimalste Wert aller acht Messzeitpunkte ≥ 120 ms betrug, hatten ebenfalls in der univariablen Analyse ein erhöhtes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko (HR 3,84 (95 % KI: 1,61 – 9,17); $p < 0,01$). Die Patientengruppe mit einem QRS-Intervall ≥ 120 ms zeigte sich signifikant älter als die beiden Vergleichsgruppen und wies einen höheren Anteil an kardiovaskulären Risikofaktoren (Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, KHK) auf. Das höhere Alter, das als

unabhängiger Risikofaktor für die Gesamtmortalität bei Dialysepatienten gilt, plus das gehäufte Vorkommen von kardialen Vorerkrankungen könnte in Zusammenschau mit einem pathologisch verlängerten QRS-Intervall ≥ 120 ms auch für die kardiovaskuläre Mortalität bei Hämodialysepatienten eine wichtige Rolle spielen (Wagner et al. 2011). Unter der Annahme, dass ein signifikant höherer Männeranteil in der QRS-Gruppe ≥ 120 ms nicht zufällig entstanden ist, könnten insbesondere Männer höheren Alters einem erhöhten Risiko ausgesetzt sein.

Eine wichtige Studie, die sich bereits im Jahr 2007 mit der prognostischen Relevanz einer pathologisch verlängerten ventrikulären Depolarisation befasste, stellt die Arbeit von Kestenbaum et al. dar (Kestenbaum et al. 2007). Dabei wurden Patienten ohne Niereneinschränkung mit chronisch niereninsuffizienten Patienten in Hinblick auf das Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen sowie der Mortalität verglichen. Es zeigte sich, dass Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² höhere QRS-Intervalle aufwiesen als ihre Vergleichsgruppe mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m². Weiterhin zeigte sich in der Patientengruppe mit einem QRS-Intervall > 120 ms ein signifikanter Anstieg der Gesamtmortalität während eines medianen Follow-ups von 9,2 Jahren (adjustierte HR 2,61 (95 % KI: 1,79 – 3,81); $p = 0,01$). In der bereits erwähnten Arbeit von Deo et al. konnten ebenfalls pathologisch verlängerte QRS- Intervalle in einer Studienpopulation mit chronisch niereninsuffizienten Patienten bei mittlerem Schweregrad (eGFR zwischen 20 - 70 ml/min/1,73 m²) als unabhängiger Risikofaktor für die kardiovaskuläre Mortalität identifiziert werden (Deo et al. 2016). Bei einem QRS-Intervall ≥ 120 ms oder einem QTc-Intervall $\geq 450/460$ ms zeigte sich eine 65 - 80 % höhere Inzidenz für die kardiovaskuläre Mortalität im Vergleich zu normwertigen Intervallen. Ähnlich wie bei Deo et al. schienen auch in der untersuchten Hämodialysepopulation Pathologien der ventrikulären Parameter stärkere Risikofaktoren für die kardiovaskuläre Mortalität als für die Gesamtmortalität darzustellen. Im Gegensatz zu Deo et al. ließ sich in den multivariablen Analysen der vorliegenden Arbeit für Dialysepatienten keine statistisch signifikante Assoziation zwischen pathologischen EKG-Parametern und der kardiovaskulären Mortalität zeigen. Neben dem grundsätzlichen Unterschied der Kohorten könnte das höhere Alter der untersuchten Dialysepopulation (medianes Alter: 65,5 Jahre) eine mögliche Erklärung darstellen (im Vergleich zu Deo et al.: mittleres Alter 58 ± 11 Jahre) (Deo et al. 2016). Ein höherer Anteil an Komorbiditäten könnte in der Dialysepopulation der vorliegenden Arbeit zu einer Unterschätzung des kardiovaskulären Risikos geführt haben.

Neben dem Studiendesign spielen weitere Faktoren für die Vergleichbarkeit einzelner Studien eine Rolle. Ähnlich wie bei Deo et al. erfolgte für das QRS-Intervall eine Betrachtung der kategorialen Variablen. Dabei wurden klinische Grenzwerte anhand der Definition für einen inkompletten und kompletten Schenkelblock herangezogen (Bonow et al. 2011). Dass auch die Festsetzung dieses Grenzwertes eine entscheidende Rolle spielt, wird am Beispiel des QRS-Intervalls deutlich. Eine Arbeit, die sich mit dem prädiktiven Wert ventrikulärer Leitungsstörungen bei Dialysepatienten beschäftigte,

stellt die Publikation von Badarau et al. dar. Dabei erwies sich ein bei Dialysebeginn gemessenes verlängertes QRS-Intervall ≥ 110 ms als Risikofaktor für die Gesamtmortalität (univariable HR 2,16 (95 % KI:1,13 – 3,14); $p < 0,01$) (Badarau et al. 2015). Im Gegensatz dazu ergab die Untersuchung von Hage et al. bei Dialysepatienten keine prognostische Signifikanz für das QRS-Intervall. Beide Arbeiten ziehen einen anderen Grenzwert (110 ms) für eine pathologische Verlängerung des QRS-Intervalls heran (Badarau et al. 2015; Hage et al. 2010).

In Anlehnung an eine Studie von Bauer et al., die bei Postmyokardinfarktpatienten nach einer Revaskularisationsbehandlung durchgeführt wurde, wurde in der vorliegenden Studie eine dichotome Kategorisierung angelegt, um den Effekt auf die Mortalität zu untersuchen (Bauer et al. 2006). Dabei wurden nur zwei Gruppen von Dialysepatienten miteinander verglichen, die ein QRS-Intervall von $<$ oder ≥ 120 ms aufwiesen. In der vorliegenden Arbeit zeigten sich in Anlehnung an die methodische Vorgehensweise von Bauer et al. bei einer dichotomen Kategorisierung des QRS-Intervalls mit einem Grenzwert von 120 ms sowohl in der univariablen als auch der multivariablen Regressionsanalyse signifikante Unterschiede hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität. Der Unterschied der Signifikanzen in Abhängigkeit der Kategorisierung in den multivariablen Analysen der vorliegenden Studie könnte auf eine geringere Fallzahl der einzelnen Gruppen zurückzuführen sein.

Eine weitere Hypothese dieser Arbeit bestand darin, dass auch die ventrikuläre Erregungsausbreitung durch die Dialysebehandlung beeinflusst wird und sich während und nach der Dialysebehandlung verändert. In der vorliegenden Arbeit ließen sich keine signifikanten Änderungen der Depolarisationszeit im Dialyseverlauf beobachten. Zu ähnlichen Resultaten kam auch eine Arbeit von Jebali et al., bei der sich in einer Dialysepopulation keine signifikanten Unterschiede des QRS-Intervalls vor und nach Dialyse zeigten (Jebali et al. 2020). In der vorliegenden Arbeit ließ sich jedoch ein leichter Anstieg des QRS-Intervalls am Dialyseende sowie ein signifikanter Abfall des QRS-Intervalls in den ersten Stunden nach Dialyseende verzeichnen. Im Gegensatz dazu ließen sich in Arbeiten von Ozportakal et al. und Astan et al. in Bezug auf das QRS-Intervall signifikant höhere Intervall-Werte nach der Dialysebehandlung im Vergleich zum Dialysebeginn feststellen (Astan et al. 2015; Ozportakal et al. 2017). In einer anderen Arbeit von Berta et al. zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Anstieg der Dauer der ventrikulären Erregungsausbreitung während der Dialysebehandlung ($109 \pm 7,6$ ms vs. $116 \pm 8,0$ ms; $p < 0,0001$) (Berta et al. 2012). Nachteile der genannten Vergleichsstudien lagen in kleinen Studienpopulationen mit maximal 66 Dialysepatienten. Weiterhin lagen die Werte des mittleren QRS-Intervalls ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit während der acht Messzeitpunkte unter dem pathologischen Grenzwert von 120 ms, sodass von keinen wesentlichen Auswirkungen auf die Mortalität auszugehen ist. In der vorliegenden Arbeit führte eine Zunahme der ventrikulären Erregungsdauer von Dialysebeginn zu Minute 540 (nach Dialyseende) zu einem Trend hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität im Vergleich zu einer Abnahme des QRS-Intervalls. Diese Ergebnisse der

uni- und multivariablen Cox-Regression könnten die erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei Dialysepatienten mit prolongierten QRS-Intervallen in Zusammenschau mit den QTc-Intervallen erklären.

4.4 Diskussion des QTc-Intervalls

Die Dauer des QTc-Intervalls sowie dessen prognostischer Nutzen war bei Hämodialysepatienten bisher nur Gegenstand weniger Studien. In einer Arbeit von Ajam et al. zeigten sich bei Hämodialysepatienten signifikant längere QTc-Intervalle im Vergleich zu Patienten mit frühen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (Ajam et al. 2020). Anders als die Prävalenz in der vorliegenden Arbeit (34,55 %) beschrieben Nie et al. in ihrer Publikation das Vorkommen einer QTc-Prolongation bei 65 % der Hämodialysepatienten. Dabei wurde jedoch ein QTc-Grenzwert von 440 ms für die Analysen herangezogen (Nie et al. 2016). Vor dem Hintergrund der eingangs beschriebenen klinischen Manifestationen einer QTc-Verlängerung $\geq 450/460$ ms (Synkopen, Schwindel, ventrikuläre Arrhythmien) und den in vorangehenden Publikationen beschriebenen Komorbiditäten (u.a. Diabetes mellitus, LVH, Mangelernährung) ergibt sich für Hämodialysepatienten eine besondere prognostische Relevanz (Bignotto et al. 2012; Gussak & Gussak 2007).

Eine Arbeit, die sich mit dem QTc-Intervall und dessen Assoziation mit der kardiovaskulären Mortalität beschäftigte, war die Arbeit von Dobre et al. (Dobre et al. 2012). Chronisch niereninsuffiziente Patienten mit pathologischer QTc-Verlängerung hatten darin ein 66 % höheres Risiko an kardiovaskulären Ursachen zu versterben als Patienten mit normwertigen QTc-Intervallen (HR 1,66 (95 % KI: 1,17 – 2,35)). In Bezug auf die prognostische Relevanz des QTc-Intervalls ließ sich in der vorliegenden Arbeit auch für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ein pathologisch verlängertes QTc-Intervall als prognostisch relevanter Faktor identifizieren. Es zeigte sich, dass bei Dialysepatienten ein mittleres QTc-Intervall $\geq 450/460$ ms als unabhängiger Risikofaktor sowohl für die Gesamtmortalität als für die kardiovaskuläre Mortalität fungiert (univariable HR 1,69 (95 % KI: 1,09 - 2,62); $p = 0,02$ vs. univariable HR 2,14 (95 % KI: 1,08 - 4,23); $p = 0,03$). Patienten, bei denen der minimalste QTc-Wert aller acht Messzeitpunkte $\geq 450/460$ ms betrug, hatten ebenfalls ein erhöhtes Risiko, insbesondere an kardiovaskulären Ursachen, zu versterben. In einer Arbeit von Genovesi et al. ließ sich die bedeutende Rolle des QTc-Intervalls für die Gesamtmortalität und den plötzlichen Herztod in einer kleineren Dialysepopulation ($n = 122$) bestätigen. Es starben mehr als doppelt so viele Patienten mit einem verlängerten QTc-Intervall an kardiovaskulären Ursachen als Patienten mit normwertigen QTc-Intervallen. Dabei zeigte sich folgende Assoziation mit der Gesamtmortalität: adjustierte HR 2,16 (95 % KI: 1,20 – 3,91); $p = 0,011$ und dem plötzlichen Herztod: adjustierte HR 8,33 (95 % KI: 1,71 – 40,48); $p = 0,009$. Im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit wurde jedoch das basale QTc-Intervall vor Dialysebeginn ausgewertet und Patienten mit Schenkelblock ausgeschlossen (Genovesi et al. 2013).

Auch eine Arbeit von Hage et al. konnte diese Ergebnisse in Bezug auf die Rolle des QTc-Intervalls als prognostischen Risikofaktor für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bestätigen (Hage et al. 2010). Ein Anstieg pathologischer QTc-Intervalle bei Dialysepatienten um 10 ms ging dort mit einem Anstieg der Gesamtmortalität um ca. 1 % einher (adjustierte HR 1,008 (95 % KI: 1,001 – 1,014); $p = 0,016$). Mögliche Erklärungen dieser bei Hämodialysepatienten gefundenen Assoziation zwischen einem prolongierten QTc-Intervall und der kardiovaskulären Mortalität und möglicher Pathomechanismen sind ausführlich in Kapitel 4.6 erläutert.

In Bezug auf die Auswertung des QRS- und QTc-Intervalls sollte beachtet werden, dass die Intervalldauern beider Parameter korrelieren. Ein pathologisch verlängertes QRS-Intervall aufgrund einer ventrikulären Erregungsleitungsstörung wirkt sich auf das QTc-Intervall aus, weshalb beide Parameter nicht unabhängig voneinander betrachtet werden sollten. In Anlehnung an die methodische Vorgehensweise von Hage et al. und Deo et al. wurde zu diesem Zweck in der vorliegenden Arbeit zusätzlich sowohl eine uni- als auch multivariable Cox-Regression durchgeführt, bei der nur Patienten mit einer QRS-Dauer < 120 ms berücksichtigt wurden (Das 1990; Deo et al. 2016; Hage et al. 2010). Dabei zeigten sich in Bezug auf die drei Mortalitätsoutcomes hinsichtlich des QTc-Intervalls keine signifikanten Unterschiede. Eine weitere Möglichkeit, um eine Assoziation beider Parameter bei ventrikulären Leitungsverzögerungen auszugleichen, wäre die Anwendung einer von Rautaharju et al. empfohlenen Korrekturformel (P. M. Rautaharju et al. 2004). Um zudem die Repolarisationsmechanismen in Zukunft besser untersuchen zu können, ist eine präzisere Abbildung der Repolarisationszeit notwendig. Hierfür wäre in Anlehnung an Kors et al. eine zusätzliche Messung der Dauer der T-Welle ein wichtiger Ansatz (Kors et al. 2008).

Dass auch der Messzeitpunkt des QTc-Intervalls sowie die Dialysebehandlung an sich eine bedeutende Rolle spielen und Veränderungen der De- und Repolarisationsdauer im Dialyseverlauf auftreten, lassen Arbeiten von Foley et al. und Bleyer et al. vermuten. Dabei zeigte sich, dass es insbesondere zwischen den Dialysebehandlungen zu einer steigenden Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen und Todesfällen kommt (Foley et al. 2011). Daher scheint auch der Zeitraum zwischen den Dialysebehandlungen eine wichtige Rolle zu spielen. Insbesondere die ersten 12 Stunden nach Beginn der Dialysebehandlung und 12 Stunden vor Dialysebeginn nach einem längeren dialysefreien Intervall scheinen mit einem erhöhten Risiko für einen plötzlichen Herztod einherzugehen (Bleyer et al. 2006).

Aufgrund der acht engmaschigen Messzeitpunkte ist in der vorliegenden Studie im Gegensatz zu anderen Arbeiten eine detailliertere Beobachtung der Intervalle möglich. Bei Betrachtung der Veränderungen der QTc-Intervalle unter Dialyse zeigte sich in der vorliegenden Arbeit ein Anstieg des QTc-Intervalls am Dialyseende im Vergleich zum Dialysebeginn. Es zeigten sich signifikant höhere QTc-Intervall-Werte nach Dialyseende als zu Beginn der Dialysebehandlung, die bis 24 Stunden nach

Dialysebeginn erhöht waren. Dabei stiegen die Intervall-Werte während des gesamten Beobachtungszeitraums nicht über den pathologischen Grenzwert von 450/460 ms an.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zeigten sich in einer Arbeit von Astan et al. die QTc-Intervalle vor Dialysebeginn signifikant höher als nach Dialyseende (Astan et al. 2015). Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie wurden bei Astan et al. jedoch nur 62 Dialysepatienten mit einem niedrigeren mittleren Alter von 52 ± 15 Jahren eingeschlossen. Außerdem unterschied sich die Methodik der Intervallmessungen beider Arbeiten stark. Bei Astan et al. erfolgten die Messungen des QRS- und QTc-Intervalls ausschließlich in Ableitung II (Astan et al. 2015). Unter Berücksichtigung dieser Unterschiede in der Methodik sind Vergleiche der Ergebnisse nur bedingt möglich.

Arbeiten von Genovesi et al. und Covic et al. ergaben ähnliche Veränderungen des QTc-Intervalls während der Dialysebehandlung wie in der vorliegenden Arbeit (Covic et al. 2002; Genovesi et al. 2003). Es zeigten sich ebenfalls signifikant höhere QTc-Intervall-Werte zwischen der 3.-4. Dialysestunde im Vergleich zu Dialysebeginn, bzw. vor Dialysebeginn. In der eingangs erwähnten Arbeit von Nie et al. konnten bei Hämodialysepatienten, bei denen eine Zunahme des QTc-Intervalls 15 Minuten vor Dialyseende („peak stress“) im Vergleich zum Dialysebeginn festgestellt werden konnte, signifikante Unterschiede der Elektrolytkonzentrationen im Serum beobachtet werden. Außerdem war in dieser Patientengruppe der Frauenanteil sowie der Anteil an linksventrikulärer Hypertrophie höher als in der anderen Gruppe, bei der das QTc-Intervall während der Dialyse gleich blieb oder kleiner wurde (Nie et al. 2016). In der vorliegenden Arbeit ließen sich dahingehend keine signifikanten Gruppenunterschiede feststellen. In einer anderen Hämodialysekohorte von Genovesi et al. lagen bei Frauen signifikant höhere QTc-Intervalle als bei Männern vor, d.h. der Effekt der Intervallverlängerung scheint bei Frauen stärker zu sein (Genovesi et al. 2003). Hinsichtlich der Elektrolytveränderungen beschrieben Di Iorio et al. und Genovesi et al. in ihren Publikationen einen negativen Zusammenhang zwischen dem QTc-Intervall und den Kalium- und Calciumkonzentrationen des Dialysats (Di Iorio et al. 2012; Genovesi et al. 2008). Folglich spielen sowohl die Elektrolytkonzentration des Serums sowie die des Dialysats eine bedeutende Rolle. Damit einhergehend zeigte sich in der vorliegenden Arbeit, ähnlich wie bei Nie et al., neben der Verlängerung des QTc-Intervalls ein Anstieg der Herzfrequenz im Dialyseverlauf (Nie et al. 2016). Dies könnte Ausdruck von Kompensationsmechanismen sein, die durch oben beschriebene Volumen-, pH- und Elektrolytveränderungen während der Dialysebehandlung verursacht werden.

Mit der prognostischen Relevanz der Änderung des QTc-Intervalls während der Dialyse beschäftigte sich auch eine Arbeit von Badarau et al.. Dabei ließ sich feststellen, dass eine Änderung des QTc-Intervalls vor und nach Dialyse in einer kleinen Dialysekohorte ($n = 116$) prädiktiv für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen sowie die Gesamtmortalität zu sein scheint (Badarau et al. 2015). Dies

ließ sich in der vorliegenden Arbeit für die Gesamtmortalität bestätigen. Hinsichtlich der relativen Änderung des QTc-Intervalls zeigte sich in der vorliegenden Arbeit in der multivariablen Cox-Regression ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Gesamtmortalität (HR 46,28 (95 % KI: 1,32 - 1623,14); $p = 0,04$). Damit scheint das Ausmaß einer dialyseassoziierten Änderung des QTc-Intervalls einen Risikofaktor für die Gesamtmortalität bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz darzustellen.

Neben den untersuchten elektrokardiografischen Parametern sollten zukünftig auch andere Faktoren, wie das Geschlecht und Elektrolytveränderungen, bei den Analysen berücksichtigt werden. Dazu zählt auch ein längerer Beobachtungszeitraum der EKG-Parameter für 24-48 Stunden, um weitere Intervalländerungen und Ereignisse, die 12 Stunden vor Dialysebeginn auftreten, zu detektieren (Bleyer et al. 2006).

4.5 Diskussion der T-Wellen-Ausrichtung

Im Gegensatz zu anderen Parametern des EKGs wurde die prognostische Bedeutung einer positiven T-Welle in Ableitung aVR sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch bei Dialysepatienten nur rudimentär untersucht (George et al. 2010). Eine longitudinale Studie von Anttila et al. konnte in der Allgemeinbevölkerung die prognostische Relevanz einer positiven T-Welle in Ableitung aVR als einen unabhängigen Risikofaktor für die kardiovaskuläre Mortalität bei mehr als 8.000 Probanden ≥ 30 Jahren nachweisen. Zudem wurde mit steigendem Alter und kardialen Begleiterkrankungen eine Zunahme der Prävalenz von T-Wellen Abnormitäten festgestellt (Anttila et al. 2011). Im Vergleich zu der untersuchten Kohorte der Allgemeinbevölkerung bei Anttila et al. lag in der vorliegenden Hämodialysepopulation eine höhere Prävalenz der positiven T-Wellen-Ausrichtung vor (9,97 % vs. 2,2 %). Aufgrund der höheren Prävalenz ergibt sich insbesondere bei Hämodialysepatienten die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen. In einer Arbeit von Tan et al. zeigte sich ebenfalls für die Allgemeinbevölkerung ($n = 24.270$), dass das Vorliegen einer positiven T-Welle in Ableitung aVR mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität einherging. Zudem war in der Gruppe mit positiver T-Welle der Anteil derer mit einem QRS-Intervall > 110 ms sowie dem Vorliegen einer LVH größer als in der Gruppe mit negativer T-Welle (Tan et al. 2008). Dass in der Allgemeinbevölkerung eine positive T-Welle in Ableitung aVR in über 90 % mit einer strukturellen Herzerkrankung einhergeht, zeigte eine Publikation von Verma & Alkeylani (Verma & Alkeylani 2003).

In Bezug auf den prognostischen Nutzen der Ableitung aVR bei Hämodialysepatienten gibt es bisher nur eine begrenzte Anzahl an Studien. Eine Arbeit, die eine positive T-Wellen-Amplitude in Ableitung aVR als unabhängigen Risikofaktor für die kardiovaskuläre Mortalität und den plötzlichen Herztod identifizierte, stellt die Arbeit von Jaroszynski et al. aus dem Jahr 2015 dar (Jaroszynski et al. 2015). In

der vorliegenden Studie zeigten sich kongruente Ergebnisse hinsichtlich der Überlebenszeitanalysen. Dabei waren die Auswirkungen einer positiven T-Welle in Ableitung aVR auf die kardiovaskuläre Mortalität größer als auf die Gesamtmortalität (univariable HR 2,85 (95 % KI: 1,24 - 6,58); $p = 0,01$ vs. univariable HR 1,87 (95 % KI: 1,01 - 3,45); $p = 0,05$). In der vorliegenden Arbeit war die Prävalenz einer positiven T-Welle in Ableitung aVR mit 9,97 % niedriger als bei Jaroszynski et al. (T+ in aVR: 16,59 %). Bei Betrachtung der Basischarakteristika zeigte sich in Abhängigkeit der Ausrichtung der T-Wellen-Amplitude in der vorliegenden Studienpopulation eine ähnliche Verteilung wie in der Arbeit von Jaroszynski et al.. Die Patientengruppen mit positiver T-Welle in Ableitung aVR wiesen ein deutlich höheres Auftreten von Myokardinfarkten in der Vorgeschichte, KHK, Hypercholesterinämie und beta-Blocker-Einnahme auf als Patienten mit negativer T-Wellen-Amplitude. Ebenfalls zeigten sich in der vorliegenden Arbeit und der von Jaroszynski et al. bei Patienten mit einer positiven T-Welle signifikant längere PQ-, QRS- und QTc-Intervalle. Der Beobachtungszeitraum von Jaroszynski et al. lag mit $25,43 \pm 3,56$ Monaten unter dem der vorliegenden Arbeit und die EKG-Auswertung fand am Tag nach der Dialysebehandlung statt. Im Vergleich zu der vorliegenden Studie zeigten sich bei Jaroszynski et al. sowohl in den univariablen als auch den multivariablen Regressionsanalysen signifikante Unterschiede hinsichtlich des Überlebens zwischen den Patienten mit einer positiven und einer negativen T-Welle. Die Adjustierung erfolgte im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit mit anderen Parametern, wie dem Alter, der Herzfrequenz, der Troponin-Konzentration, der Häufigkeit der ST-Strecken-Hebung und der Ejektionsfraktion. Im Unterschied zu der vorliegenden Studie wurden Patienten mit einer QRS-Dauer ≥ 120 ms oder der Einnahme von Antiarrhythmika ebenfalls ausgeschlossen (Jaroszynski et al. 2015). Unterschiede hinsichtlich der multivariablen Überlebenszeitanalysen könnten daher auf Differenzen des Studiendesigns zurückzuführen sein. Eine Arbeit von Matsukane et al. beschäftigte sich insbesondere mit dem Zusammenhang von kardiovaskulären Vorerkrankungen und der Ausrichtung der T-Welle sowie deren Auswirkung auf die Gesamtmortalität. Dabei zeigten sich in einer Dialysekohorte mit kardiovaskulärer Prädisposition neben einer erhöhten Prävalenz der positiven T-Welle in Ableitung aVR (T+ in aVR: 27,8 %) zudem gravierendere Auswirkungen auf die Gesamtmortalität als in der Dialysekohorte ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen (T+ in aVR: 19,4 %) (HR 3,83 (95 % KI: 1,23-12,00); $p = 0,02$) (Matsukane et al. 2015). Diese Ergebnisse könnten eine Erklärung für die hohe kardiovaskuläre Mortalität hinsichtlich einer positiven T-Wellen-Ausrichtung der vorliegenden Arbeit sein.

Eine mögliche Ursache für den hohen prädiktiven Wert der Ableitung aVR stellt die indirekte Abbildung des apikalen Herzens dar. Bei einer Verzögerung der Repolarisation verändert sich der T-Wellen-Vektor in Richtung der geschädigten Myokardzellen. Daher kann eine positive T-Wellen-Amplitude in Ableitung aVR eine ischämische Läsion der apikalen, inferioren und lateralen myokardialen Regionen anzeigen (P. Rautaharju et al. 2009; Williamson et al. 2006). Eine andere Erklärung ist der reziproke

Zusammenhang zwischen der Ableitung aVR und den lateralen präkordialen Ableitungen V5 und V6 (laterale Brustwandableitungen des linken Herzens). Eine entsprechende ST-Senkung in Ableitung V5 und V6 stellt sich in Ableitung aVR spiegelbildlich als ST-Hebung dar (Anttila et al. 2011). Diese Auffälligkeiten der Repolarisation können Ausdruck struktureller Veränderungen des Herzens sein. Ähnlich wie bei ST-Hebungen werden auch bei einer positiven T-Welle in Ableitung aVR ischämische Veränderungen des Herzens vermutet (Badheka et al. 2013). Insbesondere Stenosen der proximalen linken Herzkranzarterie und deren Ramus interventricularis anterior (LAD) werden als Ursache diskutiert (George et al. 2010; Uthamalingam et al. 2011). Ein Zusammenhang einer positiven T-Welle mit strukturellen Veränderungen ließ sich auch für Dialysepatienten in den Studien von Jaroszynski et al. und Badheka et al. herstellen. Dabei zeigte sich, dass bei mehr als 70 % der Patienten mit einer positiven T-Welle in Ableitung aVR eine zusätzliche ST-Hebung vorlag (Badheka et al. 2013; Jaroszynski et al. 2015). Einen anderen Ansatz verfolgt eine Arbeit von Green et al., die eine Hyperkaliämie bei niereninsuffizienten Patienten als Ursache für Veränderungen der T-Welle vermuteten (Green et al. 2013). Dies ließ sich in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigen, da sich die Kaliumwerte der beiden Gruppen von Dialysepatienten mit positiver und negativer T-Welle nicht unterschieden.

Was sowohl Jaroszynski et al. als auch die vorliegende Studie zeigen konnten, ist, dass eine positive T-Welle in Ableitung aVR einen prognostisch relevanten Risikofaktor für Hämodialysepatienten darstellt. Dies kann Ausdruck kardialer Begleiterkrankungen oder Komplikationen sein. Ob neben den für die T-Wellen-Amplitude diskutierten ischämischen Veränderungen noch weitere Mechanismen für die elektrophysiologischen Auffälligkeiten bei Dialysepatienten verantwortlich sind, ist bislang unklar. Daher ist eine detaillierte Betrachtung der dialysespezifischen pathophysiologischen Mechanismen bei Dialysepatienten unumgänglich.

4.6 Pathophysiologische Mechanismen bei Dialysepatienten

Um die prognostische Relevanz pathologisch verlängerter EKG-Intervalle zu verstehen, ist es notwendig die möglichen strukturellen Ursachen für die elektrokardiografischen Veränderungen zu beleuchten. Dialysepatienten unterscheiden sich von Nierengesunden und chronisch niereninsuffizienten Patienten mit milder und moderater Ausprägung neben den eingangs erwähnten Risikofaktoren auch in Bezug auf zugrundeliegende Pathomechanismen. In einer Untersuchung von Tyralla & Amann fand sich bei 85 % der Patienten, bei denen eine Dialysebehandlung begonnen wurde, eine linksventrikuläre Hypertrophie (Tyralla & Amann 2002). Der Zusammenhang zwischen einer linksventrikulären Hypertrophie und dem Vorliegen einer QTc-Verlängerung bei Hämodialysepatienten (n = 55) war Gegenstand einer vorangehenden Arbeit von Stewart et al. (Stewart et al. 2005). Auch in der vorliegenden Arbeit zeigte sich in den Patientengruppen mit QRS-Intervallen ≥ 120 ms sowie QTc-

Intervallen $\geq 450/460$ ms signifikant höhere Prävalenzen der linksventrikulären Hypertrophie im Vergleich zu normwertigen QRS- und QTc-Intervallen. Die linksventrikuläre Hypertrophie basiert bei chronischer Niereninsuffizienz auf einer reduzierten Anzahl an hypertrophen Kardiomyozyten und einer interstitiellen Fibrose. Die myokardiale Fibrose wird bei Dialysepatienten zusätzlich von einem gestörten Mineralstoffwechsel begünstigt (Amann et al. 1994; Gafter et al. 1985; London et al. 1987). Die Hypertrophie der Myozyten könnte ein verlängertes Aktionspotential verursachen und die vermehrte interstitielle Fibrose mit einem reduzierten Aktionspotential und -amplitude assoziiert sein (Kozhevnikov et al. 2002; Nguyen et al. 2017; Weber et al. 1993). Auch eine Publikation von Tiffany Win et al. beschreibt in der Allgemeinbevölkerung einen Zusammenhang zwischen einer diffusen interstitiellen Fibrose des linken Ventrikels und einer PR-Verlängerung (Tiffany Win et al. 2015). Diese interstitielle Fibrose kann als Folge einer Zell- und Kapillarverdrängung bei Dialysepatienten zu einer Verlängerung der Erregungsleitung- und rückbildung führen (Lorincz et al. 1999; Weber et al. 1993). Insbesondere die bei Hämodialysepatienten gehäuft auftretenden pathologischen QRS- und QTc-Intervalle können Ausdruck dieser myokardialen Umbauprozesse (Remodeling) sein. Die beschriebenen kardiovaskulären Veränderungen bei chronischer Niereninsuffizienz werden unter dem Begriff der urämischen Kardiomyopathie zusammengefasst. Die urämische Kardiomyopathie umfasst neben der myokardialen Fibrose das Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie, einer linksventrikulären Dilatation und einer systolischen und diastolischen Dysfunktion (Alhaj et al. 2013; London & Parfrey 1997). Insbesondere die linksventrikuläre Hypertrophie hat sich als unabhängiger Risikofaktor für die hohe kardiovaskuläre Mortalität bei Hämodialysepatienten bestätigt (Braunisch et al. 2021; Meeus et al. 2000; Saran et al. 2019; Wanner et al. 2016). Zudem spielen Faktoren, wie Herzklappenkalzifikationen, die bei 80-90 % der Dialysepatienten vorliegen, eine wichtige prognostische Rolle (Wang et al. 2018). Diese Manifestationen sind Ausdruck der umfassenden morphologischen Schädigung bei Hämodialysepatienten, die mit intramuraler Fibrosierung und subendokardialer Ischämie einhergehen können und sich durch oben genannte Leitungsstörungen detektieren lassen (Giachelli 2009; Jankowski et al. 2021; Soriano et al. 2014). Die Resultate der vorliegenden Arbeit lassen vermuten, dass insbesondere ein gleichzeitiges Vorliegen pathologischer QRS- und QTc-Intervalle sowie einer positiven T-Welle auf eine ausgeprägte strukturelle Schädigung des Myokards hinweisen und mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität assoziiert sind.

Im Gegensatz zur Allgemeinbevölkerung scheinen sich auch die Pathomechanismen hinsichtlich der vaskulären Erkrankungen bei Hämodialysepatienten zu unterscheiden. Eine eingehende Betrachtung derer ergibt, dass Manifestationen von ischämischen Herzerkrankungen, wie der Myokardinfarkt oder die Angina pectoris, in der Allgemeinbevölkerung häufig auf Durchblutungsstörungen der Koronararterien beruhen. Bei Dialysepatienten lassen sich hingegen bei 27 % der ischämischen Herzerkrankungen keine atherosklerotischen Gefäßveränderungen nachweisen. Diese Ergebnisse

decken sich mit den Arbeiten von Wanner et al. und Herzog et al., die zeigen konnten, dass trotz Reduktion von traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren und der Durchführung von koronaren Revaskularisationen keine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Mortalität bei Dialysepatienten erreicht werden konnte (Herzog et al. 2008; Wanner et al. 2005). Man geht davon aus, dass beim Dialysepatienten vielmehr eine Mediasklerose und endotheliale Dysfunktion, begünstigt durch eine persistierende niedrigschwellige Inflammation und einen gestörten Mineralstoffwechselhaushalt, eine Rolle spielen (Dubin et al. 2016; Giachelli 2009; Soriano et al. 2014). Zudem führt das oben genannte Missverhältnis zwischen hypertrophen Kardiomyozyten und der reduzierten kapillaren Blutversorgung zu einem Missverhältnis, was in ischämischen Ereignissen resultieren kann (Amann et al. 1998). Aufgrund der daraus resultierenden kardialen Funktionsstörungen, die sich in einer inhomogenen De- und Repolarisation abbilden lassen, sind Dialysepatienten einem erhöhten Arrhythmierisiko ausgesetzt (Lorincz et al. 1999).

Auch die Dialysebehandlung selbst geht mit starken Veränderungen des Volumen- und Elektrolythaushalts einher und verlangt daher aufgrund des arrhythmogenen Potentials eine eingehende Betrachtung. Eine wichtige Rolle scheinen dabei Kalium- und Calciumkonzentrationen, membranöse Ionenkanäle und damit einhergehende De- und Repolarisationsstörungen zu spielen. In Mausmodellen wurde die Relevanz von Ionenkanalveränderungen und die Rolle des Kaliums und Calciums untersucht (Hsueh et al. 2014; Killeen et al. 2007). In einer Publikation von Meier et al. zeigten sich signifikante Veränderungen der Elektrolytkonzentrationen während der Dialysebehandlung. Die Kalium- und Phosphat-Konzentrationen sanken, die Calcium-Konzentration stieg und die Natrium- und Magnesium-Konzentrationen veränderten sich nicht wesentlich (Meier et al. 2001). Diese Beobachtungen hinsichtlich der Kaliumkonzentration im Serum konnten in einer Arbeit von Alabd et al. bestätigt werden. Dabei zeigte sich, dass ein Abfall der Kaliumkonzentration während der Dialysebehandlung mit einem Anstieg des QTc-Intervalls assoziiert war (Alabd et al. 2011). In einer Arbeit von Berta et al. konnte zudem eine signifikante negative Korrelation zwischen abfallenden Kalium-Konzentrationen im Blut der Dialysepatienten und ansteigenden QRS-Intervallen während der Dialysebehandlung festgestellt werden. Laut dieser Studie führt die reduzierte Kaliumkonzentration zu einer myokardialen Erregungsleitungsstörung (Berta et al. 2012). Neben der Hypokaliämie, die zu einer Hyperpolarisation der Membran führen kann, sehen Astan et al. und Madias & Narayan eine weitere Ursache für erhöhte QRS-Intervalle in additiven Effekten von Ödemen (Astan et al. 2015; Madias & Narayan 2003).

Obwohl in der vorliegenden Arbeit in den Patientengruppen mit pathologischen EKG-Intervallen ein signifikant höheres Vorliegen von Myokardinfarkten in der Vorgeschichte, einer KHK sowie einem erhöhten Charlson-Komorbiditäts-Index detektiert werden konnte, zeigten sich bei Studieneinschluss hinsichtlich der Prävalenzen einer Herzinsuffizienz keine signifikanten Unterschiede in den untersuchten Gruppen. Bei ausgeprägter kardialer Dysfunktion könnten die Veränderungen während der

Dialysebehandlung mit stärkeren EKG-Intervall-Änderungen einhergehen und einen höheren prognostischen Wert besitzen. Prolongierte QRS- und QTc-Intervalle sowie eine positive T-Welle in Ableitung aVR könnten dennoch zukünftig erste Hinweise liefern, um strukturelle Veränderungen des Herzens frühzeitig zu erkennen, um in Zusammenschau mit weiteren kardiologischen Untersuchungen kardiovaskulären Komplikationen vorzubeugen.

4.7 Limitationen

Hinsichtlich der Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sollten folgende Einschränkungen berücksichtigt werden: Die Anzahl an ausgewerteten EKGs war aufgrund unzureichender Aufzeichnungsqualität eingeschränkt.

Zudem waren die adjustierten Überlebenszeitanalysen aufgrund der geringen Anzahl an Mortalitätsereignissen, insbesondere der kardiovaskulären Ereignisse, limitiert.

Eine Erhebung von kardialen Biomarkern, wie Troponin-T oder NT-pro-BNP, sowie die Durchführung von echokardiografischen Untersuchungen zur Beurteilung der kardialen Dysfunktion wurde im Studienprotokoll nicht berücksichtigt. Zudem sind dialysespezifische Faktoren, die die EKG-Parameter beeinflussen können, wie die Zusammenstellung des Dialysats und Elektrolytkonzentrationen, nicht untersucht worden.

Eine Übertragung der Resultate auf die gesamte Population von Hämodialysepatienten kann nur eingeschränkt gewährleistet werden, da die Dialysezentren ausschließlich in und um München angesiedelt waren und somit ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden kann.

5 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Obwohl kardiovaskuläre Ursachen die häufigste Todesursache für Dialysepatienten darstellen, sind deren Genese und Pathomechanismen nicht ausreichend bekannt und erforscht. Für die hohe kardiovaskuläre Mortalität bei Dialysepatienten werden eine Reihe von Risikofaktoren verantwortlich gemacht. Neben bekannten „traditionellen“ Risikofaktoren für kardiale Erkrankungen scheinen im Vergleich zu Nierengesunden bei Dialysepatienten weitere „nicht-traditionelle“ Risikofaktoren eine Rolle zu spielen. Insbesondere die mit der Dialysebehandlung einhergehenden Veränderungen scheinen mit einem erhöhten Arrhythmierisiko sowie einer erhöhten Mortalität in Zusammenhang zu stehen. Daher ist es wichtig neue prognostische Marker und Werkzeuge zu finden, die in der Lage sind mögliche kardiovaskuläre Komplikationen frühzeitig zu erkennen und zu verhindern. Ein einfach durchzuführendes, nicht-invasives und kostengünstiges Instrument stellt das EKG dar. Da elektrophysiologische Abnormitäten pathologische Veränderungen des Myokards offenbaren können, befasst sich diese Arbeit mit der Untersuchung einer Gruppe von EKG-Parametern, die Ausdruck der kardialen Erregungsleitung und -rückbildung sind. Ziel der vorliegenden Studie war es daher, mithilfe von elektrokardiografischen Aufzeichnungen zu untersuchen, ob einzelne EKG-Parameter (PQ-, QRS-, QTc-Intervall sowie T-Wellen-Ausrichtung in Ableitung aVR) als unabhängige Risikofaktoren für die hohe Mortalität von Dialysepatienten fungieren können.

Dabei zeigte sich, dass die untersuchten pathologisch veränderten Parameter bei Dialysepatienten mit einem signifikant höheren Vorliegen von kardiovaskulären Vorerkrankungen einhergingen. Hinsichtlich der Gesamtmortalität zeigten sich in den univariablen Überlebenszeitanalysen signifikante Unterschiede für das PQ-Intervall ≥ 200 ms und das QTc-Intervall $\geq 450/460$ ms im Vergleich zu normwertigen Intervallen. Bei Betrachtung der kardiovaskulären Mortalität konnte festgestellt werden, dass eine pathologische Verlängerung des QRS-, QTc-Intervalls oder eine in Ableitung aVR positive T-Welle bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz in der univariablen Variante mit der kardiovaskulären Mortalität assoziiert war. Für die adjustierten Analysen ergab sich für das QRS-Intervall ≥ 120 ms sowie eine positive T-Welle, unabhängig von Alter und kardiovaskulären Vorerkrankungen, ein Trend hinsichtlich eines erhöhten kardiovaskulären Mortalitätsrisikos. Bei gleichzeitigem Vorliegen von mindestens zwei pathologischen EKG-Intervallen (QRS-, QTc- Intervall und/oder positiver T-Welle) zeigte sich in den uni- und multivariablen Analysen eine Assoziation mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität. Bei Betrachtung der minimalsten Intervallwerte aller acht Messzeitpunkte ergab sich für das QTc- Intervall $\geq 450/460$ ms ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität. Für das minimalste QRS-Intervall ≥ 120 ms ergab sich ebenfalls ein 3,8-fach erhöhtes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko für Dialysepatienten im Vergleich zu einem QRS-Intervall < 100 ms.

Insbesondere pathologisch verlängerte QRS- und QTc-Intervalle sowie eine positive T-Welle in Ableitung aVR scheinen bei Hämodialysepatienten Ausdruck des kardiovaskulären Remodelings zu sein, was zu einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität führen kann.

Weiterhin ist aufgrund der mit der Dialysebehandlung einhergehenden hämodynamischen und metabolischen Veränderungen der Messzeitpunkt dieser EKG-Parameter entscheidend. Daher lag ein weiterer Schwerpunkt der Arbeit auf der Beobachtung elektrokardiografischer Veränderungen im zeitlichen Verlauf vor, während und nach der Dialyse (acht Messzeitpunkte). Insbesondere das QTc-Intervall wies am Ende der Dialysebehandlung im Vergleich zum Dialysebeginn signifikant höhere Werte auf. Auch die Herzfrequenz zeigte sich nach einem Abfall während der Dialysebehandlung am Dialyseende signifikant höher als vor Dialysebeginn. Mögliche Ursachen für die Zunahme der De- und Repolarisationszeit sowie die Herzfrequenzänderungen stellen dialyseassoziierte Elektrolyt- und Volumenveränderungen dar. Das Vorliegen einer Bradykardie zeigte sich in der vorliegenden Arbeit sowohl in den uni- als auch den multivariablen Analysen mit einem signifikant höheren Gesamtmortalitätsrisiko assoziiert. Zudem zeigte sich eine relative Änderung des QTc-Intervalls von Dialysebeginn bis Dialyseende im Hinblick auf die Gesamtmortalität in den multivariablen Analysen statistisch signifikant. In Bezug auf die Veränderungen der EKG-Parameter während der acht Messzeitpunkte ließ sich keine Assoziation zu den Mortalitätsoutcomes nachweisen.

Aufgrund des hohen Risikos für kardiovaskuläre Komplikationen ist es sinnvoll, dass sich Dialysepatienten regelmäßigen elektrokardiografischen Untersuchungen unterziehen. Wenn bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zusätzlich zu bekannten Risikofaktoren, wie Alter > 60 Jahren, Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Vorerkrankungen, pathologisch verlängerte QRS- /QTc-Intervalle oder eine positive T-Welle in Ableitung aVR detektiert werden, sollte eine intensiviertere kardiologische Diagnostik folgen. Bei Vorliegen einer Kombination aus pathologisch prolongierten QRS- und QTc-Intervallen sowie einer positiven T-Welle ist aufgrund des erhöhten kardiovaskulären Mortalitätsrisikos ebenfalls eine intensiviertere kardiologische Untersuchung dringend indiziert. Dazu gehört beispielsweise eine Echokardiografie oder eine Herzkatheter-Untersuchung. Ob sich als mögliche Konsequenz eine intensiviertere kardioprotektive Medikation oder Schrittmacherimplantation bei Dialysepatienten als profitabel erweist, sollte in zukünftigen Arbeiten untersucht werden.

Ziel zukünftiger Studien sollte es daher sein mithilfe oben genannter EKG-Parameter eine Hochrisikosubgruppe von Dialysepatienten zu eruieren, die von einer intensivierten Diagnostik profitieren kann, um so der fatalen Prognose bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz entgegenzuwirken.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Erregungsbildung und Erregungsleitung des Herzens.	4
Abbildung 2: Grafische Darstellung der acht Messzeitpunkte mithilfe eines Zeitstrahls (Minute 5, 30, 120, 210, 300, 540, 1080, 1380). Zur besseren zeitlichen Einordnung ist zudem die Zeit in Stunden und der Dialysezeitraum dargestellt.....	14
Abbildung 3: Beispiel eines 12-Kanal Berichts der elektrokardiografischen Aufzeichnung eines 66-jährigen Patienten (ID 034), der vom Austrian Institute of Technology (AIT) in Minute 1380 generiert wurde. Es sind sowohl die Extremitäten- als auch die Brustwandableitungen dargestellt. Längenreferenz links vor Beginn der EKG-Ableitung (siehe *).	16
Abbildung 4: Grafische Darstellung einer PQ-Intervall-Messung in Ableitung II.....	17
Abbildung 5: Grafische Darstellung der QRS-Intervall Messung (QRS-Intervall 2 > QRS-Intervall 1).	18
Abbildung 6: Grafische Darstellung einer QT-Intervall-Messung in der Brustwandableitung V3.	19
Abbildung 7: Beispiel der Auswertung einer negativen T-Wellen-Amplitude in Ableitung aVR.	20
Abbildung 8: Beispiel einer Messung des RR-Intervalls zwischen der 1. und 2. R-Zacke zur Bestimmung der Herzfrequenz.	21
Abbildung 9: Darstellung der Modelle der adjustierten Cox-Regression in Anlehnung an die ISAR-Studie (Modell a)), an die Ergebnisse der univariablen Regression (Modell b)) und eine reduzierte Version der Parameter aufgrund einer geringen Anzahl an (nicht-) kardiovaskulären Ereignissen (Modell c)). Abkürzungen: hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein; eff: effektive; h: Stunden	24
Abbildung 10: Darstellung der elektrokardiografischen Ausschlusskriterien (grau) und Anzahl der vorhandenen/ ausgewerteten EKGs (grün).	25
Abbildung 11: Klassifikation und Häufigkeitsverteilung der kardiovaskulären Mortalität (rot) und nicht-kardiovaskulären Mortalität (blau).	26
Abbildung 12: Grafische Darstellung der Mittelwerte und 95 %-Konfidenzintervalle der einzelnen Parameter in Abhängigkeit des Messzeitpunktes. Angabe der Ergebnisse der ANOVA mit Messwiederholung und signifikante p-Werte der post-hoc durchgeführten paarweisen Vergleiche mit Bonferroni-Korrektur. Der rote Kasten symbolisiert den Dialysezeitraum. A): PQ-Intervalle; B): QRS-Intervalle; C): QTc-Intervalle; D): Herzfrequenzen.....	41
Abbildung 13: Boxplot mit Median und IQR der einzelnen EKG-Parameter	43
Abbildung 14: Darstellung der Kaplan-Meier Kurven für die Gesamtmortalität (A) und die nicht-kardiovaskuläre Mortalität (B) in Abhängigkeit des PQ-Intervalls. Angabe der Ergebnisse des Log-Rank- und Chi-Quadrat-Tests und der Patienten unter Risiko.	45
Abbildung 15: Darstellung der Kaplan-Meier Kurven für die Gesamtmortalität (A) und die kardiovaskuläre Mortalität (B) in Abhängigkeit des QRS-Intervalls. Angabe der Ergebnisse des Log-Rank- und Chi-Quadrat-Tests und der Patienten unter Risiko.	46
Abbildung 16: Darstellung der Kaplan-Meier Kurven für die Gesamtmortalität (A) und die kardiovaskuläre Mortalität (B) in Abhängigkeit des QTc-Intervalls. Angabe der Ergebnisse des Log-Rank- und Chi-Quadrat-Tests und der Patienten unter Risiko.	47
Abbildung 17: Darstellung der Kaplan-Meier Kurven für die Gesamtmortalität (A) und die kardiovaskuläre Mortalität (B) in Abhängigkeit der Ausrichtung der T-Welle in Ableitung aVR (T-gesamt). Angabe der Ergebnisse des Log-Rank- und Chi-Quadrat-Tests und der Patienten unter Risiko.....	48

Abbildung 18: Darstellung der Kaplan-Meier Kurven für die Gesamtmortalität (A) und die nicht-kardiovaskuläre Mortalität (B) in Abhängigkeit der Herzfrequenz (HF). Angabe der Ergebnisse des Log-Rank- und Chi-Quadrat-Tests und der Patienten unter Risiko. 49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Allgemeine und spezifische kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Dialysepatienten in Anlehnung an Parekh et al. und Parfrey & Foley.....	3
Tabelle 2: Häufigkeitsverteilung der Grunderkrankungen, die zur terminalen Niereninsuffizienz und Dialysepflicht in der Studienpopulation führten.	27
Tabelle 3: Häufigkeiten der „traditionellen“ kardiovaskulären Risikofaktoren in der Studienpopulation.	28
Tabelle 4: Häufigkeiten der manifesten kardiovaskulären Erkrankungen in der Studienpopulation, die bei Einschluss vorlagen.	28
Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung der kardiovaskulär wirksamen Medikation in der Studienpopulation.	29
Tabelle 6: Baselineparameter und – dialyseparameter.....	30
Tabelle 7: Basischarakteristika in Bezug auf den kategorisierten Mittelwert der PQ-Intervalle.....	32
Tabelle 8: Basischarakteristika in Bezug auf den kategorisierten Mittelwert der QRS-Intervalle.....	34
Tabelle 9: Basischarakteristika in Bezug auf den kategorisierten Mittelwert der QTc-Intervalle.....	35
Tabelle 10: Basischarakteristika in Bezug auf die am häufigsten aufgetretene T-Wellen-Ausrichtung aller acht Messzeitpunkte in Ableitung aVR (T-gesamt).	38
Tabelle 11: Darstellung der Signifikanzprüfung mittels zweifaktorieller ANOVA.	42
Tabelle 12: Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regression in Bezug auf die Gesamtmortalität (linke Tabelle), der kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären Mortalität (rechte Tabelle).	53
Tabelle 13: Uni- und multivariable Cox-Regression der minimalen Intervall-Werte aller acht Messzeitpunkte.....	54
Tabelle 14: Uni- und multivariable Cox-Regression der maximalen Intervall-Werte aller acht Messzeitpunkte.....	56
Tabelle 15: Uni- und multivariable Cox-Regression der relativen Änderungen der Intervalle von Minute 5 (Baselinewert) - 540 (kurz nach Dialyseende) (Δ_2).....	57
Tabelle 16: Uni- und multivariable Cox-Regression der relativen Zu- oder Abnahme der Intervalle (+/- Δ_2) von Minute 5 (Baselinewert) - 540 (kurz nach Dialyseende).....	58

Quellenverzeichnis

- Abe, S., Yoshizawa, M., Nakanishi, N., et al. (1996). Electrocardiographic abnormalities in patients receiving hemodialysis. *Am Heart J*, 131(6), 1137-1144. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8644592>
- Ajam, F., Akoluk, A., Alrefae, A., et al. (2020). Prevalence of abnormalities in electrocardiogram conduction in dialysis patients: a comparative study. *J Bras Nefrol*, 42(4), 448-453. doi:10.1590/10.1590/2175-8239-jbn-2020-0018
- Ajiro, J., Alchi, B., Narita, I., et al. (2007). Mortality predictors after 10 years of dialysis: a prospective study of Japanese hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2(4), 653-660. doi:10.2215/cjn.03160906
- Alabd, M. A., El-Hammady, W., Shawky, A., et al. (2011). QT Interval and QT Dispersion in Patients Undergoing Hemodialysis: Revisiting the Old Theory. *Nephron Extra*, 1(1), 1-8. doi:10.1159/000328930
- Alhaj, E., Alhaj, N., Rahman, I., et al. (2013). Uremic cardiomyopathy: an underdiagnosed disease. *Congest Heart Fail*, 19(4), E40-45. doi:10.1111/chf.12030
- Amann, K., Breitbach, M., Ritz, E., et al. (1998). Myocyte/capillary mismatch in the heart of uremic patients. *J Am Soc Nephrol*, 9(6), 1018-1022. doi:10.1681/asn.V961018
- Amann, K., Ritz, E., Wiest, G., et al. (1994). A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblasts in uremia. *J Am Soc Nephrol*, 4(10), 1814-1819.
- Anker, S. D., Gillespie, I. A., Eckardt, K. U., et al. (2016). Development and validation of cardiovascular risk scores for haemodialysis patients. *Int J Cardiol*, 216, 68-77. doi:10.1016/j.ijcard.2016.04.151
- Anttila, I., Nikus, K., Nieminen, T., et al. (2011). Relation of positive T wave in lead aVR to risk of cardiovascular mortality. *Am J Cardiol*, 108(12), 1735-1740. doi:10.1016/j.amjcard.2011.07.042
- Ardhanari, S., Alpert, M. A., & Aggarwal, K. (2014). Cardiovascular disease in chronic kidney disease: risk factors, pathogenesis, and prevention. *Adv Perit Dial*, 30, 40-53. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25338421>
- Aro, A. L., Anttonen, O., Kerola, T., et al. (2014). Prognostic significance of prolonged PR interval in the general population. *Eur Heart J*, 35(2), 123-129. doi:10.1093/eurheartj/eh176
- Assmann, G., Schulte, H., & Cullen, P. (1997). New and classical risk factors--the Münster heart study (PROCAM). *Eur J Med Res*, 2(6), 237-242.
- Astan, R., Akpınar, I., Karan, A., et al. (2015). The effect of hemodialysis on electrocardiographic parameters. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 20(3), 253-257. doi:10.1111/anec.12209
- Atterhog, J. H., & Loogna, E. (1977). P-R interval in relation to heart rate during exercise and the influence of posture and autonomic tone. *J Electrocardiol*, 10(4), 331-336.
- Badarau, S., Siriopol, D., Drugus, D., et al. (2015). Electrocardiogram abnormalities and heart rate variability in predicting mortality and cardiovascular events among hemodialyzed patients. *Int Urol Nephrol*, 47(10), 1703-1708. doi:10.1007/s11255-015-1063-4
- Badheka, A. O., Patel, N. J., Grover, P. M., et al. (2013). ST-T wave abnormality in lead aVR and reclassification of cardiovascular risk (from the National Health and Nutrition Examination Survey-III). *Am J Cardiol*, 112(6), 805-810. doi:10.1016/j.amjcard.2013.04.058
- Barold, S. S. (2003). Willem Einthoven and the birth of clinical electrocardiography a hundred years ago. *Card Electrophysiol Rev*, 7(1), 99-104. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12766530>
- Bauer, A., Watanabe, M. A., Barthel, P., et al. (2006). QRS duration and late mortality in unselected post-infarction patients of the revascularization era. *Eur Heart J*, 27(4), 427-433. doi:10.1093/eurheartj/ehi683
- Bazett, H. C. (1920). An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart*, 7, 353-370.
- Berta, E., Erdei, A., Cseke, B., et al. (2012). Evaluation of the metabolic changes during hemodialysis by signal averaged ECG. *Pharmazie*, 67(5), 380-383. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22764567>
- Bignotto, L. H., Kallas, M. E., Djouki, R. J., et al. (2012). Electrocardiographic findings in chronic hemodialysis patients. *J Bras Nefrol*, 34(3), 235-242. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23099828>

-
- Bleyer, A. J., Hartman, J., Brannon, P. C., et al. (2006). Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 69(12), 2268-2273. doi:10.1038/sj.ki.5000446
- Bonow, R., Mann, D., Zipes, D., et al. (Eds.). (2011). *Braunwald's Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine* (8 ed.): Saunder.
- Bradbury, B. D., Fissell, R. B., Albert, J. M., et al. (2007). Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin J Am Soc Nephrol*, 2(1), 89-99. doi:10.2215/cjn.01170905
- Braunisch, M. C., Gundel, P., Werfel, S., et al. (2021). Electrocardiographic parameters of left ventricular hypertrophy and prediction of mortality in hemodialysis patients. *J Nephrol*. doi:10.1007/s40620-021-01068-0
- Chandrashekar, A., Ramakrishnan, S., & Rangarajan, D. (2014). Survival analysis of patients on maintenance hemodialysis. *Indian J Nephrol*, 24(4), 206-213. doi:10.4103/0971-4065.132985
- Chatfield, G., Rickert, K., Komm, N. (2019). *Jahresbericht 2018 zur Qualität der Dialyse*. Retrieved from
- Cheng, S., Keyes, M. J., Larson, M. G., et al. (2009). Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block. *JAMA*, 301(24), 2571-2577. doi:10.1001/jama.2009.888
- Cheung, A. K., Sarnak, M. J., Yan, G., et al. (2004). Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int*, 65(6), 2380-2389. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00657.x
- Cheung, A. K., Sarnak, M. J., Yan, G., et al. (2000). Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*, 58(1), 353-362. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00173.x
- Chua, H. R., Lau, T., Luo, N., et al. (2014). Predicting first-year mortality in incident dialysis patients with end-stage renal disease - the UREA5 study. *Blood Purif*, 37(2), 85-92. doi:10.1159/000357640
- Cohen, J. (Ed.) (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Science*. New York.
- Couser, W. G., Remuzzi, G., Mendis, S., et al. (2011). The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int*, 80(12), 1258-1270. doi:10.1038/ki.2011.368
- Covic, A., Diaconita, M., Gusbeth-Tatomir, P., et al. (2002). Haemodialysis increases QT(c) interval but not QT(c) dispersion in ESRD patients without manifest cardiac disease. *Nephrol Dial Transplant*, 17(12), 2170-2177. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12454229>
- Das, G. (1990). QT interval and repolarization time in patients with intraventricular conduction delay. *J Electrocardiol*, 23(1), 49-52. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2406360>
- Deo, R., Shou, H., Soliman, E. Z., et al. (2016). Electrocardiographic Measures and Prediction of Cardiovascular and Noncardiovascular Death in CKD. *J Am Soc Nephrol*, 27(2), 559-569. doi:10.1681/ASN.2014101045
- Destatis. (2019). Bevölkerung im Wandel [Press release]. Retrieved from https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressekonferenzen/2019/Bevoelkerung/pressebroschuere-bevoelkerung.pdf?__blob=publicationFile
- Di Iorio, B., Torraca, S., Piscopo, C., et al. (2012). Dialysate bath and QTc interval in patients on chronic maintenance hemodialysis: pilot study of single dialysis effects. *J Nephrol*, 25(5), 653-660. doi:10.5301/jn.5000036
- Dobre, M., Brateanu, A., Rashidi, A., et al. (2012). Electrocardiogram abnormalities and cardiovascular mortality in elderly patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*, 7(6), 949-956. doi:10.2215/CJN.07440711
- Drighil, A., Madias, J. E., Yazidi, A., et al. (2008). P-wave and QRS complex measurements in patients undergoing hemodialysis. *J Electrocardiol*, 41(1), 60.e61-67. doi:10.1016/j.jelectrocard.2006.03.002
- Dubin, R. F., Guajardo, I., Ayer, A., et al. (2016). Associations of Macro- and Microvascular Endothelial Dysfunction With Subclinical Ventricular Dysfunction in End-Stage Renal Disease. *Hypertension*, 68(4), 913-920. doi:10.1161/hypertensionaha.116.07489
- Erikssen, J. (1984). Natural Course of a Prolonged PR Interval and the Relation Between PR and Incidence of Coronary Heart Disease. *Clinical Cardiology* 7, 6-13.

-
- Foley, R. N., Gilbertson, D. T., Murray, T., et al. (2011). Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med*, *365*(12), 1099-1107. doi:10.1056/NEJMoa1103313
- Frei, U., & Schober-Halstenberg, H. J. (1999). Annual Report of the German Renal Registry 1998. QuaSi-Niere Task Group for Quality Assurance in Renal Replacement Therapy. *Nephrol Dial Transplant*, *14*(5), 1085-1090. doi:10.1093/ndt/14.5.1085
- Fridericia, L. (1920). Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und Herzkranken. *Acta Med Scand*, *53*, 469-486.
- Fujii, H., Goto, S., & Fukagawa, M. (2018). Role of Uremic Toxins for Kidney, Cardiovascular, and Bone Dysfunction. *Toxins (Basel)*, *10*(5). doi:10.3390/toxins10050202
- Gafter, U., Battler, A., Eldar, M., et al. (1985). Effect of hyperparathyroidism on cardiac function in patients with end-stage renal disease. *Nephron*, *41*(1), 30-33. doi:10.1159/000183542
- Genovesi, S., Boriani, G., Covic, A., et al. (2019). Sudden cardiac death in dialysis patients: different causes and management strategies. *Nephrol Dial Transplant*. doi:10.1093/ndt/gfz182
- Genovesi, S., Dossi, C., Vigano, M. R., et al. (2008). Electrolyte concentration during haemodialysis and QT interval prolongation in uraemic patients. *Europace*, *10*(6), 771-777. doi:10.1093/europace/eun028
- Genovesi, S., Rivera, R., Fabbrini, P., et al. (2003). Dynamic QT interval analysis in uraemic patients receiving chronic haemodialysis. *J Hypertens*, *21*(10), 1921-1926. doi:10.1097/01.hjh.0000084770.37215.c0
- Genovesi, S., Rossi, E., Nava, M., et al. (2013). A case series of chronic haemodialysis patients: mortality, sudden death, and QT interval. *Europace*, *15*(7), 1025-1033. doi:10.1093/europace/eus412
- Genovesi, S., Valsecchi, M. G., Rossi, E., et al. (2009). Sudden death and associated factors in a historical cohort of chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, *24*(8), 2529-2536. doi:10.1093/ndt/gfp104
- George, A., Arumugham, P. S., & Figueredo, V. M. (2010). aVR - the forgotten lead. *Exp Clin Cardiol*, *15*(2), e36-44.
- Giachelli, C. M. (2009). The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int*, *75*(9), 890-897. doi:10.1038/ki.2008.644
- Girndt, M., Trocchi, P., Scheidt-Nave, C., Markau, S., Stang, A. (2016). The prevalence of renal failure—Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008–2011 (DEGS1). *Dtsch Arztebl Int* *2016*, *113*, 85–91. doi:10.3238/arztebl.2016.0085
- Go, A. S., Chertow, G. M., Fan, D., et al. (2004). Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*, *351*(13), 1296-1305. doi:10.1056/NEJMoa041031
- Grassmann, A., Gioberge, S., Moeller, S., et al. (2005). ESRD patients in 2004: global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends. *Nephrol Dial Transplant*, *20*(12), 2587-2593. doi:10.1093/ndt/gfi159
- Green, D., Green, H. D., New, D. I., et al. (2013). The clinical significance of hyperkalaemia-associated repolarization abnormalities in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*, *28*(1), 99-105. doi:10.1093/ndt/gfs129
- Gussak, I., & Gussak, H. M. (2007). Sudden cardiac death in nephrology: focus on acquired long QT syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, *22*(1), 12-14. doi:10.1093/ndt/gfl587
- Hage, F. G., de Mattos, A. M., Khamash, H., et al. (2010). QT prolongation is an independent predictor of mortality in end-stage renal disease. *Clin Cardiol*, *33*(6), 361-366. doi:10.1002/clc.20768
- Hagmair, S., Braunisch, M. C., Bachler, M., et al. (2017). Implementation and verification of an enhanced algorithm for the automatic computation of RR-interval series derived from 24 h 12-lead ECGs. *Physiol Meas*, *38*(1), 1-14. doi:10.1088/1361-6579/38/1/1
- Hallan, S. I., Coresh, J., Astor, B. C., et al. (2006). International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol*, *17*(8), 2275-2284. doi:10.1681/ASN.2005121273
- Hallan, S. I., Matsushita, K., Sang, Y., et al. (2012). Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA*, *308*(22), 2349-2360. doi:10.1001/jama.2012.16817
-

-
- Hashemi, M. S., Irajpour, A., & Abazari, P. (2018). Improving Quality of Care in Hemodialysis: a Content Analysis. *J Caring Sci*, 7(3), 149-155. doi:10.15171/jcs.2018.024
- Herzog, C. A., Strief, J. W., Collins, A. J., et al. (2008). Cause-specific mortality of dialysis patients after coronary revascularization: why don't dialysis patients have better survival after coronary intervention? *Nephrol Dial Transplant*, 23(8), 2629-2633. doi:10.1093/ndt/gfn038
- Hsueh, C. H., Chen, N. X., Lin, S. F., et al. (2014). Pathogenesis of arrhythmias in a model of CKD. *J Am Soc Nephrol*, 25(12), 2812-2821. doi:10.1681/asn.2013121343
- Huang, J. C., Chen, S. C., Su, H. M., et al. (2013). Performance of the Framingham risk score in patients receiving hemodialysis. *Nephrology (Carlton)*, 18(7), 510-515. doi:10.1111/nep.12094
- Jankowski, J., Floege, J., Fliser, D., et al. (2021). Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation*, 143(11), 1157-1172. doi:10.1161/circulationaha.120.050686
- Jaroszynski, A., Jaroszynska, A., Siebert, J., et al. (2015). The prognostic value of positive T-wave in lead aVR in hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol*, 19(6), 1157-1164. doi:10.1007/s10157-015-1100-8
- Jassal, S. V., Coulshed, S. J., Douglas, J. F., et al. (1997). Autonomic neuropathy predisposing to arrhythmias in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 30(2), 219-223.
- Jebali, H., Ghabi, H., Mami, I., et al. (2020). Evaluation of electrocardiographic findings before and after hemodialysis session. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 31(3), 639-646. doi:10.4103/1319-2442.289450
- Kalra, P. A., Green, D., & Poulidakos, D. (2018). Arrhythmia in hemodialysis patients and its relation to sudden death. *Kidney Int*, 93(4), 781-783. doi:10.1016/j.kint.2017.12.005
- Kannel, W. B., & McGee, D. L. (1979). Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation*, 59(1), 8-13. doi:10.1161/01.cir.59.1.8
- Kestenbaum, B., Rudser, K. D., Shlipak, M. G., et al. (2007). Kidney function, electrocardiographic findings, and cardiovascular events among older adults. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2(3), 501-508. doi:10.2215/cjn.04231206
- Killeen, M. J., Thomas, G., Gurung, I. S., et al. (2007). Arrhythmogenic mechanisms in the isolated perfused hypokalaemic murine heart. *Acta Physiol (Oxf)*, 189(1), 33-46. doi:10.1111/j.1748-1716.2006.01643.x
- Kimura, K., Tabei, K., Asano, Y., et al. (1989). Cardiac arrhythmias in hemodialysis patients. A study of incidence and contributory factors. *Nephron*, 53(3), 201-207. doi:10.1159/000185745
- Kors, J. A., Ritsema van Eck, H. J., & van Herpen, G. (2008). The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value. *J Electrocardiol*, 41(6), 575-580. doi:10.1016/j.jelectrocard.2008.07.030
- Kozhevnikov, D. O., Yamamoto, K., Robotis, D., et al. (2002). Electrophysiological mechanism of enhanced susceptibility of hypertrophied heart to acquired torsade de pointes arrhythmias: tridimensional mapping of activation and recovery patterns. *Circulation*, 105(9), 1128-1134.
- Krane, V., Heinrich, F., Meesmann, M., et al. (2009). Electrocardiography and outcome in patients with diabetes mellitus on maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4(2), 394-400. doi:10.2215/CJN.02020408
- Larsen, K. a. S., T. (1941). The normal Electrocardiogram. *Am Heart J*, 22, 625.
- Lepeschkin, E. (1951). Modern Electrocardiography. *Am Heart J*, 47, 155-156.
- Lepeschkin, E. (1952). The measurement of the QT-Interval of the Electrocardiogram. *Circulation*, 6(378-388).
- Lepeschkin, E., & Surawicz, B. (1952). The measurement of the duration of the QRS interval. *Am Heart J*, 44(1), 80-88.
- Levey, A. S., Beto, J. A., Coronado, B. E., et al. (1998). Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis*, 32(5), 853-906. doi:10.1016/s0272-6386(98)70145-3
- Lin, C. Y., Lin, L. Y., & Chen, P. C. (2007). Analysis of T-wave morphology from the 12-lead electrocardiogram for prediction of long-term prognosis in patients initiating haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 22(9), 2645-2652. doi:10.1093/ndt/gfm238
- Liu, J., Huang, Z., Gilbertson, D. T., et al. (2010). An improved comorbidity index for outcome analyses among dialysis patients. *Kidney Int*, 77(2), 141-151. doi:10.1038/ki.2009.413
-

-
- London, G. M., De Vernejoul, M. C., Fabiani, F., et al. (1987). Secondary hyperparathyroidism and cardiac hypertrophy in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 32(6), 900-907.
- London, G. M., & Parfrey, P. S. (1997). Cardiac disease in chronic uremia: pathogenesis. *Adv Ren Replace Ther*, 4(3), 194-211. doi:10.1016/s1073-4449(97)70029-3
- Lorincz, I., Matyus, J., Zilahi, Z., et al. (1999). QT dispersion in patients with end-stage renal failure and during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*, 10(6), 1297-1302. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10361868>
- Macfarlane, P. W., McLaughlin, S. C., Devine, B., et al. (1994). Effects of age, sex, and race on ECG interval measurements. *J Electrocardiol*, 27 Suppl, 14-19.
- Madias, J. E., & Narayan, V. (2003). Augmentation of the amplitude of electrocardiographic QRS complexes immediately after hemodialysis: a study of 26 hemodialysis sessions of a single patient, aided by measurements of resistance, reactance, and impedance. *J Electrocardiol*, 36(3), 263-271.
- Magnani, J. W., Wang, N., Nelson, K. P., et al. (2013). Electrocardiographic PR interval and adverse outcomes in older adults: the Health, Aging, and Body Composition study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 6(1), 84-90. doi:10.1161/circep.112.975342
- Mainigi, S. K., Chebrolu, L. H., Romero-Corral, A., et al. (2012). Prediction of significant conduction disease through noninvasive assessment of cardiac calcification. *Echocardiography*, 29(9), 1017-1021. doi:10.1111/j.1540-8175.2012.01752.x
- Malik, M., Hnatkova, K., Sisakova, M., et al. (2008). Subject-specific heart rate dependency of electrocardiographic QT, PQ, and QRS intervals. *Journal of Electrocardiology*, 41(6), 491-497. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2008.06.022
- Matsukane, A., Hayashi, T., Tanaka, Y., et al. (2015). Usefulness of an Upright T-Wave in Lead aVR for Predicting the Short-Term Prognosis of Incident Hemodialysis Patients: A Potential Tool for Screening High-Risk Hemodialysis Patients. *Cardiorenal Med*, 5(4), 267-277. doi:10.1159/000433562
- Meeus, F., Kourilsky, O., Guerin, A. P., et al. (2000). Pathophysiology of cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl*, 76, S140-147. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10936811>
- Meier, P., Vogt, P., & Blanc, E. (2001). Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in end-stage renal disease patients on chronic hemodialysis. *Nephron*, 87(3), 199-214. doi:10.1159/000045917
- Nguyen, M. N., Kiriazis, H., Gao, X. M., et al. (2017). Cardiac Fibrosis and Arrhythmogenesis. *Compr Physiol*, 7(3), 1009-1049. doi:10.1002/cphy.c160046
- Nie, Y., Zou, J., Liang, Y., et al. (2016). Electrocardiographic Abnormalities and QTc Interval in Patients Undergoing Hemodialysis. *PLoS One*, 11(5), e0155445. doi:10.1371/journal.pone.0155445
- O'Donnell, C. J., & Elosua, R. (2008). [Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study]. *Rev Esp Cardiol*, 61(3), 299-310. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18361904>
- Ortiz, A., Massy, Z. A., Fliser, D., et al. (2011). Clinical usefulness of novel prognostic biomarkers in patients on hemodialysis. *Nat Rev Nephrol*, 8(3), 141-150. doi:10.1038/nrneph.2011.170
- Ozportakal, H., Ozkok, A., Alkan, O., et al. (2017). Hemodialysis-induced repolarization abnormalities on ECG are influenced by serum calcium levels and ultrafiltration volumes. *Int Urol Nephrol*, 49(3), 509-515. doi:10.1007/s11255-016-1472-z
- Parekh, R. S., Meoni, L. A., Jaar, B. G., et al. (2015). Rationale and design for the Predictors of Arrhythmic and Cardiovascular Risk in End Stage Renal Disease (PACE) study. *BMC Nephrol*, 16, 63. doi:10.1186/s12882-015-0050-4
- Parfrey, P. S., & Foley, R. N. (1999). The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 10(7), 1606-1615. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10405218>
- Peduzzi, P., Concato, J., Feinstein, A. R., et al. (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.
- Rasch, F., Hofmann, Naumann. (2010). *Quantitative Methoden* (Vol. 2). Heidelberg: Springer.
-

-
- Rasmussen, P. V., Nielsen, J. B., Skov, M. W., et al. (2017). Electrocardiographic PR Interval Duration and Cardiovascular Risk: Results From the Copenhagen ECG Study. *Can J Cardiol*, 33(5), 674-681. doi:10.1016/j.cjca.2017.02.015
- Rautaharju, & Zhang, Z. (2002). Linearly scaled, rate-invariant normal limits for QT interval: eight decades of incorrect application of power functions. *J Cardiovasc Electrophysiol.*, 12, 1211-1218.
- Rautaharju, P., Surawicz, B., Gettes, L., et al. (2009). AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: 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), e241-250. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191096
- Rautaharju, P. M., Zhang, Z. M., Prineas, R., et al. (2004). Assessment of prolonged QT and JT intervals in ventricular conduction defects. *Am J Cardiol*, 93(8), 1017-1021. doi:10.1016/j.amjcard.2003.12.055
- Rich, J. T., Neely, J. G., Paniello, R. C., et al. (2010). A practical guide to understanding Kaplan-Meier curves. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 143(3), 331-336. doi:10.1016/j.otohns.2010.05.007
- Robbins, J., Nelson, J. C., Rautaharju, P. M., et al. (2003). The association between the length of the QT interval and mortality in the Cardiovascular Health Study. *Am J Med*, 115(9), 689-694.
- Rogovoy, N. M., Howell, S. J., Lee, T. L., et al. (2019). Hemodialysis Procedure-Associated Autonomic Imbalance and Cardiac Arrhythmias: Insights From Continuous 14-Day ECG Monitoring. *J Am Heart Assoc*, 8(19), e013748. doi:10.1161/JAHA.119.013748
- Roy-Chaudhury, P., Tumlin, J. A., Koplan, B. A., et al. (2018). Primary outcomes of the Monitoring in Dialysis Study indicate that clinically significant arrhythmias are common in hemodialysis patients and related to dialytic cycle. *Kidney Int*, 93(4), 941-951. doi:10.1016/j.kint.2017.11.019
- Sacher, F., Jesel, L., Borni-Duval, C., et al. (2018). Cardiac Rhythm Disturbances in Hemodialysis Patients: Early Detection Using an Implantable Loop Recorder and Correlation With Biological and Dialysis Parameters. *JACC Clin Electrophysiol*, 4(3), 397-408. doi:10.1016/j.jacep.2017.08.002
- Sagie, A., Larson, M., Goldberg, R. (1992). An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.*, 70, 797-801.
- Samanta, R., Chan, C., & Chauhan, V. S. (2019). Arrhythmias and Sudden Cardiac Death in End Stage Renal Disease: Epidemiology, Risk Factors, and Management. *Can J Cardiol*, 35(9), 1228-1240. doi:10.1016/j.cjca.2019.05.005
- Saran, R., Robinson, B., Abbott, K. C., et al. (2019). US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*, 73(3), A7-A8. doi:10.1053/j.ajkd.2019.01.001
- Schmaderer, C., Tholen, S., Hasenau, A.-L., et al. (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. doi:10.1186/s12882-016-0374-8
- Schüttler, D., Schönermarck, U., Wenner, F., et al. (2020). Large potassium shifts during dialysis enhance cardiac repolarization instability. *J Nephrol*. doi:10.1007/s40620-020-00880-4
- Shapira, O. M., & Bar-Khayim, Y. (1992). ECG changes and cardiac arrhythmias in chronic renal failure patients on hemodialysis. *J Electrocardiol*, 25(4), 273-279. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1402512>
- Shlipak, M. G., Heidenreich, P. A., Noguchi, H., et al. (2002). Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med*, 137(7), 555-562.
- Silva, R. T., Martinelli Filho, M., Peixoto, G. d. L., et al. (2015). Predictors of Arrhythmic Events Detected by Implantable Loop Recorders in Renal Transplant Candidates. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 105, 493 - 502.
- Skampardonis, S., Poulidakos, D., Malik, M., et al. (2019). The potential of electrocardiography for cardiac risk prediction in chronic and end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 34(7), 1089-1098. doi:10.1093/ndt/gfy255

-
- Soliman, E. Z., Alonso, A., Misialek, J. R., et al. (2013). Reference ranges of PR duration and P-wave indices in individuals free of cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Electrocardiol*, 46(6), 702-706. doi:10.1016/j.jelectrocard.2013.05.006
- Soriano, S., Carmona, A., Triviño, F., et al. (2014). Endothelial damage and vascular calcification in patients with chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*, 307(11), F1302-1311. doi:10.1152/ajprenal.00114.2014
- Stenvinkel, P. (2001). Malnutrition and chronic inflammation as risk factors for cardiovascular disease in chronic renal failure. *Blood Purif*, 19(2), 143-151. doi:46932
- Stewart, G. A., Gansevoort, R. T., Mark, P. B., et al. (2005). Electrocardiographic abnormalities and uremic cardiomyopathy. *Kidney Int*, 67(1), 217-226. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00072.x
- Straus, S. M., Kors, J. A., De Bruin, M. L., et al. (2006). Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J Am Coll Cardiol*, 47(2), 362-367. doi:10.1016/j.jacc.2005.08.067
- Surawicz, B. (1987). The QT interval and cardiac arrhythmias. *Annu Rev Med*, 38, 81-90. doi:10.1146/annurev.me.38.020187.000501
- Surawicz, B., Childers, R., Deal, B. J., et al. (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. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191095
- Suzuki, R., Tsumura, K., Inoue, T., et al. (1998). QT interval prolongation in the patients receiving maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol*, 49(4), 240-244. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9582555>
- Tabatabaei, P., Keikhavani, A., Haghjoo, M., et al. (2016). Assessment of QT and JT Intervals in Patients With Left Bundle Branch Block. *Res Cardiovasc Med*, 5(2), e31528. doi:10.5812/cardiovascmed.31528
- Tada, T., Kusano, K. F., Ogawa, A., et al. (2007). The predictors of central and obstructive sleep apnoea in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 22(4), 1190-1197. doi:10.1093/ndt/gfl748
- Tan, S. Y., Engel, G., Myers, J., et al. (2008). The prognostic value of T wave amplitude in lead aVR in males. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 13(2), 113-119. doi:10.1111/j.1542-474X.2008.00210.x
- Task, F. o. t. E. S. o. C. (1996). Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*, 17(3), 354-381.
- Tereshchenko, L. G., Kim, E. D., Oehler, A., et al. (2016). Electrophysiologic Substrate and Risk of Mortality in Incident Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*, 27(11), 3413-3420. doi:10.1681/ASN.2015080916
- Tezcan, U. K., Amasyali, B., Can, I., et al. (2004). Increased P wave dispersion and maximum P wave duration after hemodialysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 9(1), 34-38.
- Tiffany Win, T., Ambale Venkatesh, B., Volpe, G. J., et al. (2015). Associations of electrocardiographic P-wave characteristics with left atrial function, and diffuse left ventricular fibrosis defined by cardiac magnetic resonance: The PRIMERI Study. *Heart Rhythm*, 12(1), 155-162. doi:10.1016/j.hrthm.2014.09.044
- Toman, O., Hnatkova, K., Smetana, P., et al. (2020). Physiologic heart rate dependency of the PQ interval and its sex differences. *Sci Rep*, 10(1), 2551. doi:10.1038/s41598-020-59480-8
- Trinkley, K. E., Page, R. L., 2nd, Lien, H., et al. (2013). QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians. *Curr Med Res Opin*, 29(12), 1719-1726. doi:10.1185/03007995.2013.840568
- Tyralla, K., & Amann, K. (2002). Cardiovascular changes in renal failure. *Blood Purif*, 20(5), 462-465. doi:10.1159/000063551
- Uthamalingam, S., Zheng, H., Leavitt, M., et al. (2011). Exercise-induced ST-segment elevation in ECG lead aVR is a useful indicator of significant left main or ostial LAD coronary artery stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*, 4(2), 176-186. doi:10.1016/j.jcmg.2010.11.014
-

-
- Vandenberk, B., Vandael, E., Robyns, T., et al. (2016). Which QT Correction Formulae to Use for QT Monitoring? *J Am Heart Assoc*, 5(6). doi:10.1161/jaha.116.003264
- Verma, V. K., & Alkeylani, A. (2003). Can An Upright T-Wave in Lead aVR be a Clinical Marker for Underlying Myocardial Disease. *CHEST*, 124(4), 155S. doi:10.1378/chest.124.4_MeetingAbstracts.155S-a
- Wagner, M., Ansell, D., Kent, D. M., et al. (2011). Predicting mortality in incident dialysis patients: an analysis of the United Kingdom Renal Registry. *Am J Kidney Dis*, 57(6), 894-902. doi:10.1053/j.ajkd.2010.12.023
- Wang, Z., Jiang, A., Wei, F., et al. (2018). Cardiac valve calcification and risk of cardiovascular or all-cause mortality in dialysis patients: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*, 18(1), 12. doi:10.1186/s12872-018-0747-y
- Wanner, C., Amann, K., & Shoji, T. (2016). The heart and vascular system in dialysis. *Lancet*, 388(10041), 276-284. doi:10.1016/s0140-6736(16)30508-6
- Wanner, C., Krane, V., Marz, W., et al. (2005). Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*, 353(3), 238-248. doi:10.1056/NEJMoa043545
- Weber, K. T., Brilla, C. G., & Janicki, J. S. (1993). Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. *Cardiovasc Res*, 27(3), 341-348.
- Weinreich, T. (2020). Nieren, Nierenerkrankungen und Nierenpatienten. Retrieved from <http://www.die-nephrologen.de/nieren-nierenerkrankungen-und-nierenpatienten.html>
- Wellens, H. J., Schwartz, P. J., Lindemans, F. W., et al. (2014). Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future. *Eur Heart J*, 35(25), 1642-1651. doi:10.1093/eurheartj/ehu176
- Williamson, K., Mattu, A., Plautz, C. U., et al. (2006). Electrocardiographic applications of lead aVR. *The American Journal of Emergency Medicine*, 24(7), 864-874. doi:10.1016/j.ajem.2006.05.013
- Wolfe, R. A., Ashby, V. B., Milford, E. L., et al. (1999). Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*, 341(23), 1725-1730. doi:10.1056/nejm199912023412303
- Wong, M. C., Kalman, J. M., Pedagogos, E., et al. (2015). Temporal distribution of arrhythmic events in chronic kidney disease: Highest incidence in the long interdialytic period. *Heart Rhythm*, 12(10), 2047-2055. doi:10.1016/j.hrthm.2015.06.033
- Yang, X. L., Liu, G. Z., Tong, Y. H., et al. (2015). The history, hotspots, and trends of electrocardiogram. *J Geriatr Cardiol*, 12(4), 448-456. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2015.04.018
- Zachariah, D., Kalra, P. R., & Roberts, P. R. (2015). Sudden cardiac death in end stage renal disease: unlocking the mystery. *J Nephrol*, 28(2), 133-141. doi:10.1007/s40620-014-0151-3
- Zazzeroni, L., Pasquinelli, G., Nanni, E., et al. (2017). Comparison of Quality of Life in Patients Undergoing Hemodialysis and Peritoneal Dialysis: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res*, 42(4), 717-727. doi:10.1159/000484115
- Zhang, Q. L., & Rothenbacher, D. (2008). Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health*, 8, 117. doi:10.1186/1471-2458-8-117
- Zipes, D. P., Camm, A. J., Borggrefe, M., et al. (2006). ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol*, 48(5), e247-346. doi:10.1016/j.jacc.2006.07.010
- Zoccali, C., Tripepi, G., & Mallamaci, F. (2005). Predictors of cardiovascular death in ESRD. *Semin Nephrol*, 25(6), 358-362. doi:10.1016/j.semnephrol.2005.05.002

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Christoph Schmaderer für die Überlassung dieses spannenden Dissertationsthemas sowie das in mich gesetzte Vertrauen bedanken. Mein weiterer Dank gilt ihm auch für das Ermöglichen eines fachlich-konstruktiven Austausches im Rahmen der Doktoranden-Seminare.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn Dr. Matthias Braunisch, der durch seine unermüdliche Unterstützung maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat. Vielen herzlichen Dank für die konstruktive Kritik sowie die hilfreichen und wissenschaftlichen Anregungen in jeder Phase der Entstehung dieser Arbeit.

Zudem möchte ich Herrn Dr. Christopher Mayer für die technische Unterstützung sowie Herrn Dr. Bernhard Haller und Frau Dr. Janina Engel für die kompetente Hilfestellung bei statistischen Fragen herzlich danken.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei allen an der ISAR-Studie beteiligten Studienärzten und Doktoranden für die stets gute und kollegiale Zusammenarbeit.

Mein besonderer Dank gilt auch allen Leitern und Mitarbeitern der Dialysezentren sowie allen an der ISAR-Studie teilgenommenen Patienten.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern für die bedingungslose Unterstützung während meines Studiums sowie Maximilian für das unaufhörliche Interesse an dieser Arbeit herzlich danken.

Vielen lieben Dank!