

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. S. Frantz**

Diagnose der linksventrikulären Hypertrophie bei Hämodialyse-PatientInnen anhand von Echokardiographie und EKG im Vergleich zum CMRI

**Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von
Sören Grebe
aus Bremen**

Würzburg, Oktober 2020



Referent: Prof. Dr. Christoph Wanner

Korreferent: Prof. Dr. Stefan Störk

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:

01.04.2022

Der Promovend ist Arzt.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
1. Einleitung.....	1
1.1 Chronische Niereninsuffizienz und das kardiovaskuläre Risiko	1
1.1.1 Chronische Niereninsuffizienz.....	1
1.1.2 Kardiovaskuläre Mortalität im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz	3
1.2 Linksherzhypertrophie bei chronischer Niereninsuffizienz.....	6
1.2.1 Die linksventrikuläre Masse als Risikofaktor bei DialysepatientInnen	6
1.2.2 Pathogenese der linksventrikulären Hypertrophie bei DialysepatientInnen	8
1.3 Messung der linksventrikulären Masse.....	10
1.3.1 Kardiale Magnetresonanztomographie	11
1.3.2 Echokardiographie	14
1.3.2.1 Echokardiographische Methoden zur Berechnung der linksventrikulären Masse bei DialysepatientInnen	14
1.3.2.2 Indexierung und Grenzwerte.....	20
1.3.3 Elektrokardiographie zur Messung der linksventrikulären Hypertrophie	22
1.3.3.1 Bedeutung	22
1.3.3.2 EKG-Indices	23
1.3.3.3 Einflussfaktoren	24
1.3.3.4 Bildgebende Verfahren zur Bewertung der diagnostischen Güte der EKG-Kriterien.....	26
1.4 Ziele	27
2. Material und Methoden.....	29
2.1 MiREnDa-Studie.....	29
2.1.1 Studienverlauf und -design der MiREnDa-Studie	29
2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien der MiREnDa-Studie	30
2.1.3 Endpunkte der MiREnDa-Studie	31
2.2 Diagnostische Methoden.....	32
2.2.1 Kardiale Magnetresonanztomographie	32

2.2.1.1	Protokoll der kardialen Magnetresonanztomographie	32
2.2.1.2	Auswertung der linksventrikulären Morphologie und Funktion.....	32
2.2.1.3	Grenzwerte	33
2.2.2	Echokardiographie	34
2.2.2.1	Messung und Auswertung.....	34
2.2.2.2	Formeln zur Errechnung der linksventrikulären Masse	35
2.2.3	Indexierung der linksventrikulären Masse	35
2.2.4	Elektrokardiographie.....	36
2.2.4.1	Messung des QRS-Voltage	36
2.2.4.2	Elektrokardiographie-Kriterien für linksventrikuläre Hypertrophie.....	36
2.2.4.3	Elektrokardiographie-Scores für linksventrikuläre Hypertrophie.....	37
2.2.4.4	Spezifische Kriterien der Scores	39
2.2.4.5	Ausschlusskriterium: Ventrikuläre Leitungsblöcke	39
2.2.5	Bioimpedanz	41
2.2.6	Body-Mass-Index.....	41
2.3	Statistische Auswertung	41
2.3.1	Allgemeiner Teil	41
2.3.2	Echokardiographische Analyse.....	42
2.3.2.1	Differenz des linksventrikulären Massenindex und Bland-Altman plot..	42
2.3.2.2	Grenzwerte des linksventrikulären Massenindex für die Teichholz- Formel	43
2.3.3	EKG-Analyse	44
3.	Ergebnisse.....	47
3.1	ASE- und Teichholz-Formel im Vergleich zum CMRI.....	47
3.1.1	Einleitung	47
3.1.2	Demographische Daten	47
3.1.3	Quantitativer Vergleich der Methoden Echokardiographie und CMRI in Bezug auf die Messung der linksventrikulären Masse	49
3.1.3.1	Korrelationsanalyse.....	50
3.1.3.2	Differenz des linksventrikulären Massenindex	51
3.1.3.3	Bland-Altman-Plot.....	54
3.1.4	Diagnostische Güte der beiden echokardiographischen Formeln.....	55
3.1.5	Teichholz-Grenzwerte.....	56
3.2	Übereinstimmung der Diagnose linksventrikuläre Hypertrophie zwischen EKG und CMRI	56

3.2.1	Diagnostische Güte der Diagnose linksventrikuläre Hypertrophie basierend auf EKG-Kriterien	56
3.2.1.1	Demographische Daten	56
3.2.1.2	Diagnose linksventrikuläre Hypertrophie mittels EKG-Kriterien	57
3.2.1.3	Kombination der EKG-Kriterien	58
3.2.1.4	Der Einfluss von Übergewicht auf die Präzision der EKG-Kriterien bezüglich der Diagnose linksventrikuläre Hypertrophie	59
3.2.2	Adjustierung der EKG-Kriterien an den Fettmassenanteil	61
3.2.2.1	Demographische Daten	61
3.2.2.2	Korrelationsanalyse.....	61
3.2.2.3	Regressionsanalyse und Adjustierung der BWA-EKG-Indices	63
4.	Diskussion	67
4.1	Teichholz- und ASE-Formel.....	67
4.1.1	Gesamtbewertung der Teichholz- und ASE-Formel.....	67
4.1.2	Mögliche Ursachen der systematischen Überschätzung.....	68
4.1.3	Limitationen.....	71
4.2	Diagnose linksventrikuläre Hypertrophie mittels EKG	72
4.2.1	Validität der EKG-Kriterien.....	72
4.2.2	Kombination von EKG-Kriterien	74
4.2.3	Einfluss von Übergewicht.....	75
4.2.4	Limitationen.....	76
5.	Zusammenfassung.....	79
6.	Literaturverzeichnis	83
	Abbildungsverzeichnis	107
	Tabellenverzeichnis	108
	Formelverzeichnis.....	109

Abkürzungsverzeichnis

4D	Die Deutsche Diabetes-Dialyse-Studie
aFMA	adjustierter Fettmassenanteil
art.	arteriell
ASE	<i>American Society of Echocardiography</i>
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
AURORA	<i>A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events</i>
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BWA	Brustwandableitung(en)
CMRI	<i>Cardiac Magnetic Resonance Imaging</i>
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
CRIC	<i>Chronic Renal Insufficiency Cohort Study</i>
D	Kurze Achse
EA	Extremitäten-Ableitung
Echo	Echokardiographie
eGFR	<i>estimated</i> (geschätzte) GFR
eGFRcys	<i>estimated</i> (geschätzte) GFR-Messung mittels Cystatin
EKG	Elektrokardiogramm
ERA-EDTA	<i>European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association</i>
FaCV	Framingham-adjustiertes-Cornell-Voltage
FGF-23	<i>Fibroblast-Growth-factor-23</i>
FMS	Framingham-adjustiertes-Cornell-Voltage, MESA-Index und Summe aller 12 Ableitungen
FOV	<i>Field Of View</i>

GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HD	Hämodialyse
HZV	Herzzeitvolumen
IGES	Institut für Gesundheit- und Sozialforschung
IVS _{ED}	Interventrikuläre Septumdicke
κ	kappa
k.A.	keine Angabe
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KKR	Korrektklassifikationsrate (englisch, accuracy)
KOF	Körperoberfläche
K/DOQI	<i>Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative</i>
KRS	Kardiorenales Syndrom
kum.	kumuliert
KV	Kardiovaskulär
L	Lange Achse
L/D	Lang-zu-Kurz-Achsen-Verhältnis
LDL	<i>Low density Lipoprotein</i>
LSB	Linksschenkelblock
LV	Linker Ventrikel oder Linksventrikulär
LVD	Linksventrikulärer Durchmesser
LVD _{ED}	Enddiastolischer Linksventrikulärer Durchmesser
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
LVM	Linksventrikuläre Masse

LVMi	Linksventrikulärer Massenindex
LVV	Volumen des linken Ventrikels
LVV _{außen}	Epikardiales Volumen
LVV _{innen}	Endokardiales Volumen
LVV _m	Myokardiale Volumen
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MESA	<i>Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis</i>
MiREnDa	<i>Mineralocorticoid Receptor Antagonists End Stage Renal Disease</i>
ML	MESA- und Lewis-Index
MLR4	MESA-, Lewis-Index und Romhilt-Estes-Score ≥ 4
MRT	Magnetresonanztomographie
NKF	<i>National Kidney Foundation</i>
NPV	Negativ Prädiktiver Wert
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OUP	Oberer Umschlagspunkt
PMT	Linksventrikuläre Papillar- und Trabekelmuskelmasse
PPV	Positiv Prädiktiver Wert
PRE	Prävalenz
PW _{ED}	Enddiastolische, posteriore Wanddicke
r	Radius
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.
rFA	Relativer Fettmassenanteil
ROC-AUC	<i>Receiver Operator Curve – Area Under Curve</i>
RSB	Rechtsschenkelblock
SB	Schenkelblock

SCD	<i>Sudden cardiac death</i> (plötzlicher Herztod)
Sens	Sensitivität
SL	Sokolow- und Lewis-Index
SLC	Sokolow-, Lewis-Index und Cornell-Voltage-Produkt.
SLR4	Sokolow-, Lewis-Index und Romhilt-Estes-Score ≥ 4
SOP	<i>Standard of procedure</i>
Spez	Spezifität
SSFP	<i>Steady State Free Precession</i>
SV	Schlagvolumen
TE	Echo-Zeit
Th	Teichholz.
TNI	Terminale Niereninsuffizienz
TTE	Transthorakale Echokardiographie
USRDS	<i>United States Renal Data System</i>

1. Einleitung

1.1 Chronische Niereninsuffizienz und das kardiovaskuläre Risiko

1.1.1 Chronische Niereninsuffizienz

Die chronische Niereninsuffizienz ist durch einen fortschreitenden Verlust der Nierenfunktion gekennzeichnet. Die Niere ist das wichtigste Ausscheidungsorgan und an vielen Regulationsprozessen beteiligt (Schmidt et al. 2011). Dementsprechend vielfältig sind die Folgen einer zunehmenden Nierenfunktionseinschränkung. Aus einer abnehmenden Nierenfunktion resultieren Störungen im Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Base-Haushalt, ein Versagen der exkretorischen Nierenfunktion, die Retention harnpflichtiger Substanzen und die Abnahme der inkretorischen Nierenfunktion, welche wiederum bei fortschreitender Niereninsuffizienz eine Störung der renalen Hämodynamik, eine renale Osteopathie oder renale Anämie verursachen kann (Herold 2014).

Tabelle 1: Definition der Chronischen Niereninsuffizienz nach *Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)* (Kopple 2001; Levey et al. 2005)

Über einen Zeitraum von ≥ 3 Monaten:

-
1. Eine abnorme strukturelle oder funktionale Veränderung der Niere mit oder ohne Funktionseinschränkung (erniedrigte GFR), welche sich durch folgende Punkte manifestiert:
 - pathologische Abnormitäten (Histopathologie) oder
 - Zeichen einer Nierenschädigung, inklusive pathologischer Veränderungen im Serum und/ oder Urin oder in der Bildgebung
 2. Eine Reduktion der GFR < 60 ml/min/1,73 m² mit oder ohne Nierenschädigung
-

K/DOQI, *Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative*; GFR, glomeruläre Filtrationsrate.

Die Definition und Klassifikation der chronischen Niereninsuffizienz richtet sich nach den Leitlinien der *Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)*. Sie wird beschrieben als eine Nierenerkrankung, welche ≥ 3 Monaten anhält und entweder mit einer Reduktion der „geschätzten“ glomerulären Filtrationsrate ($e = estimated$, eGFR) einhergeht oder Zeichen einer funktionellen oder strukturellen Nierenschädigung (i.e. Albuminurie) aufweist (siehe Tabelle 1; (Levey und Coresh 2012).

Unter Berücksichtigung der o.g. Kriterien wurde eine entsprechende Klassifikation basierend auf der eGFR entwickelt. Sie richtet sich nach der errechneten *Modification of Diet in Renal Disease*-Formel (MDRD) und liefert valide Werte ab einer eGFR von < 60 ml/min/1,73 m² (Levey und Coresh 2012). Das Stadium fünf ist als eine Nierenleistung < 15 ml/min/1,73 m² definiert (siehe auch Tabelle 2). Bei einer dauerhaften Persistenz der Nierenfunktion im Stadium 5 ist die terminale Niereninsuffizienz erreicht. Dieser Zustand erfordert eine Nierenersatztherapie, sprich eine Dialysebehandlung oder eine Nierentransplantation (Ortiz et al. 2014).

Tabelle 2: Die fünf Stadien der chronischen Niereninsuffizienz nach der *National Kidney Foundation* (NKF) (Levey et al. 2003)

Stadium	Beschreibung	GFR (ml/min/1,73 m ²)
0	Erhöhtes Risiko für Niereninsuffizienz	≥ 90
1	Nierenschädigung bei normaler Nierenfunktion	≥ 90
2	Nierenschädigung mit milder Niereninsuffizienz	60 – 89
3	Mittelschwere Niereninsuffizienz	30 – 59
4	Schwere Niereninsuffizienz	15 – 29
5	Nierenversagen	< 15

NKF, *National Kidney Foundation*; GFR – Glomeruläre Filtrationsrate. Die K/DOQUI empfiehlt die eGFR .

Am häufigsten führen die diabetische Nephropathie und die durch die arterielle Hypertonie hervorgerufene vaskuläre Nephropathie zur einer terminalen Niereninsuffizienz (Jha et al. 2013), gefolgt von den Glomerulonephritiden, chronisch tubulo-interstitielle Erkrankungen und polyzystischen Nierenerkrankungen (Herold 2014). Die terminale Niereninsuffizienz wird aufgrund steigender Zahlen eine zunehmende Belastung für die nationalen Gesundheitssysteme und ist von steigender soziökonomischer sowie gesundheitspolitischer Brisanz (Klein et al. 2014) Alleine in Deutschland stieg die Anzahl der DialysepatientInnen von 2004 auf 2006 um 4,9 % (von 63205 auf 66508 PatientInnen) (Frei und Schober-Halstenberg 2008). Nach Erhebungen des Instituts für Gesundheits- und Sozialforschung (IGES) waren es im Jahre 2014 zwischen 50.000-83.000 Menschen, dies entspricht etwa 0,05-0,1% der deutschen Bevölkerung (Klein et al. 2014). Der regelmäßige Bericht des *United States Renal Data System* (USRDS) verdeutlichte die enorme Dynamik bezüglich Inzidenz und Prävalenz der terminalen Niereninsuffizienz (TNI). Es

wurde eine ansteigende Inzidenz von 17.980 im Jahre 1980 auf 111.000 im Jahre 2007 registriert. Analog hierzu nahm die Prävalenz von 49.855 im auf 158.739 zu (Collins et al. 2009).

1.1.2 Kardiovaskuläre Mortalität im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz

Die chronische Niereninsuffizienz ist in allen Stadien durch eine deutlich erhöhte Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität gekennzeichnet (Tonelli et al. 2006). Die kardiovaskuläre Mortalität ist bei DialysepatientInnen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung durchschnittlich um den Faktor 8,8 erhöht (Jager et al. 2009). Go et al. berichtete von einer Gesamtmortalitätsrate von 20 % pro Jahr (Go et al. 2004). 2010 lag die Gesamtmortalität bei jährlich 236 Tode pro 1000 PatientInnen (Collins et al. 2012). Beinahe die Hälfte der Todesfälle sind auf kardiovaskuläre Ursachen zurückzuführen (Shastri und Sarnak 2010). Die Hälfte hiervon macht der plötzliche Herztod (SCD, *Sudden Cardiac Death*) - namentlich den unerwarteten Herztod innerhalb einer Stunde nach Symptombeginn - aus (Collins et al. 2012). Für den restlichen Anteil an kardiovaskulärer Mortalität sind im Wesentlichen die Koronare Herzkrankheit, die Herzinsuffizienz und Arrhythmien verantwortlich (Di Lullo et al. 2015). Eine weitere Statistik aus dem Register der *European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association* (ERA-EDTA) finden sie in der Abbildung 1. Diese ergab ein vergleichbares Ergebnis (44 %) für ein europäisches PatientInnenklientel (Jager et al. 2009).

Die Konsensus-Konferenz der *Acute Dialysis Quality of Heart Initiative Group* apostrophiert dieses Phänomen der Koinzidenz renaler und kardialer Krankheitsentitäten als *Kardiorenales Syndrom* (KRS) (Ronco 2011). Diese Klassifikation beinhaltet in erster Linie, je nachdem welche Krankheitsentität als die vorrangige angesehen wird, zwei Gruppen: das renokardiale oder kardiorenale Syndrom. Die zunehmende kardiale Dysfunktion, die linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) und/oder das erhöhte Risiko kardiovaskulärer Ereignisse auf dem Boden einer CNI wird als *Renokardiales Syndrom Typ 4* bezeichnet (Ronco 2011).

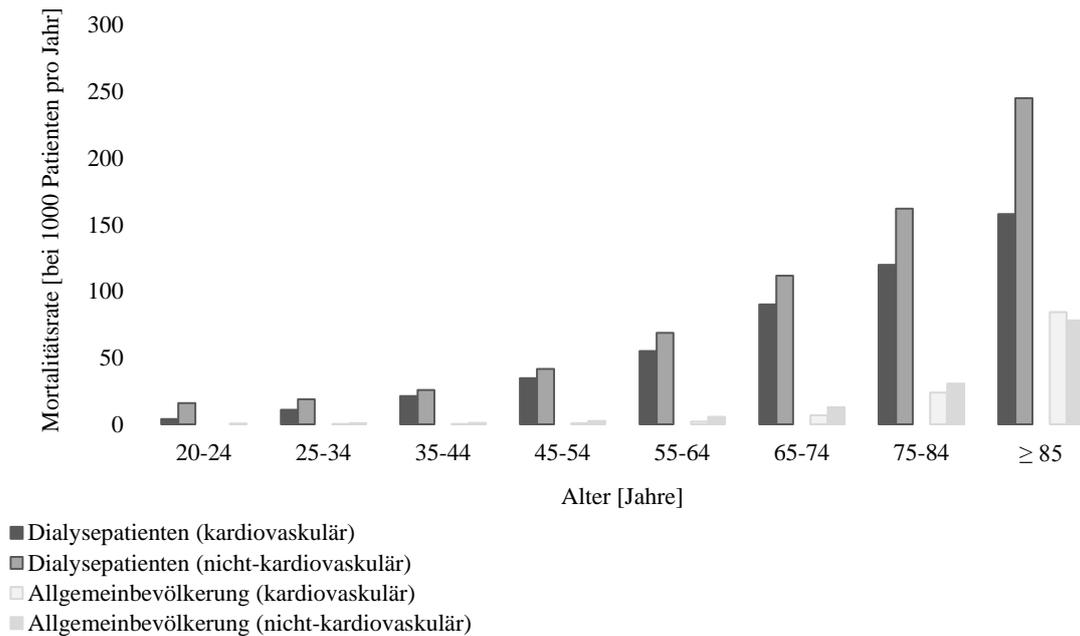


Abbildung 1: Mortalitätsraten kardiovaskulärer/nicht -kardiovaskulärer Ereignisse bei DialysepatientInnen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung in verschiedenen Altersklassen. Die Studienpopulation der DialysepatientInnen aus neun europäischen Ländern setzt sich aus 123.407 PatientInnen zusammen. Die Daten stammen aus dem Register der *European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA)* (Jager et al. 2009). Die dunklen Balken bilden die Mortalitätsrate (von 1000 PatientInnen pro Jahr) der Dialysepopulation ab, die hellen Balken die der Allgemeinbevölkerung aus einer Vergleichsgruppe mit einer wesentlich größeren Population sowie mit einem leicht höherem durchschnittlichen Alter. Die kardiovaskuläre Mortalität hat einen deutlichen Anteil an der Gesamtmortalität der DialysepatientInnen (Jager et al. 2009).

Eine milde Niereninsuffizienz zieht bereits eine deutliche Steigerung des kardiovaskulären Risikos nach sich. Gleichmaßen gilt der Grad der Nierenfunktionseinschränkung als unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse und die Gesamtmortalität (Manjunath et al. 2003a; Manjunath et al. 2003b; Henry et al. 2002). Mit sinkender Nierenfunktion bzw. GFR steigt die Gesamtmortalität (Tonelli et al. 2006) sowie das Risiko einer kardiovaskulären Beteiligung (Go et al. 2004; Stevens et al. 2010). Zudem nimmt die Häufigkeit des plötzlichen Herztods mit der Länge der Dialysetherapie jährlich zu. Die Auswertung des *US Renal Data System (USRDS)* von Herzog et al. ergab eine Verdopplung der Häufigkeit nach vier Jahren gegenüber dem ersten Jahr (Herzog 2003).

In den entwickelten Ländern steht die chronische Niereninsuffizienz in Verbindung mit hohem Alter, Diabetes, arterieller Hypertonie und kardiovaskulären Erkrankungen (Levey und Coresh 2012). Einige AutorInnen rechnen die häufige kardiovaskuläre Beteiligung unter anderem der stark gealterten Bevölkerung (Di Lullo et al. 2015) sowie der steigenden Prävalenz von Diabetes, Dyslipidämie und arterieller Hypertonie innerhalb

der Gruppe der CNI zu (Lindeman et al. 1985; Klag et al. 1996; Brancati et al. 1997; Di Lullo et al. 2015). Die hohe Prävalenz an klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren scheint jedoch nicht allein für die hohe Rate an kardiovaskulären Ereignissen verantwortlich zu sein. Trotz adäquater Behandlungsstrategien (Senkung von Blutdruck sowie die Verwendung von Statinen) ist keine entscheidende Verbesserung des kardiovaskulären Ergebnisses zu erzielen (Wanner et al. 2005; Fellström et al. 2009; Glassock et al. 2009; Wanner et al. 2016). Der plötzliche Herztod bleibt auch mit ausgeschöpfter Therapie ein häufiges Ereignis in der Gruppe der DialysepatientInnen (Ritz und Wanner 2008).

Der plötzliche Herztod kann durch ventrikuläre Arrhythmien ausgelöst werden, spontan aufgrund einer abnormalen elektrischen Leitung und/ oder eines plötzlichen ischämischen Ereignisses wie dem thrombotischen Verschluss einer Koronararterie nach einer Plaqueruptur. Während in Populationen, die nicht dialyseabhängig waren, die Reduktion des *Low density Lipoprotein* (LDL)-Cholesterins einen enormen Nutzen zeigte, blieb bei den DialysepatientInnen in der 4D (*Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie*) und AURORA-Studie (*A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events*) der erhoffte Effekt aus (Wanner et al. 2005; Fellström et al. 2009). Dies ließ auf andere Ursachen des plötzlichen Herztodes oder auf eine Art Therapieresistenz bei DialysepatientInnen schließen (kein Ansprechen auf Statine). Die Vermutung liegt nahe, dass zusätzlich zur koronaren Herzerkrankung weitere Faktoren miteinbezogen werden müssen und dem hohen kardiovaskulären Risiko ein bisher nicht vollständig verstandenes, multifaktorielles Geschehen zugrunde liegt. Es wurden zahlreiche potenzielle Risiko- sowie Einflussfaktoren vorgeschlagen. Im Zentrum des Interesses stehen gegenwärtig metabolische Aspekte (wie Hyperphosphatämie, Hyperparathyreoidismus), Elektrolytverschiebungen (Kalium, pH), Dysfunktionen des autonomen Nervensystems, sympathische Überaktivität, eine begleitende obstruktive, schlafbezogene Atmungsstörung, Kalzifikation der Koronararterien, die erworbene oder hereditäre QT-Verlängerung, systolische und/oder diastolische Fehlfunktionen, die Fibrosierung des Myokards sowie die linksventrikulären Hypertrophie (LVH) (Foley et al. 1998; Ritz und Wanner 2008; Glassock et al. 2009; Wanner et al. 2016). Mit dem Vorliegen einer LVH hat sich zum Beispiel in der 4D-Studie das Risiko, an einem plötzlichen Herztod zu versterben, beinahe verdoppelt (Krane et al. 2008; Di Lullo et al. 2015).

Aufgrund dieser ausgesprochen wichtigen Stellung als Risikofaktor für plötzlichen Herztod soll die LVH und Messung der linksventrikulären Masse (LVM) im Zentrum dieser Arbeit stehen.

1.2 Linksherzhypertrophie bei chronischer Niereninsuffizienz

1.2.1 Die linksventrikuläre Masse als Risikofaktor bei DialysepatientInnen

Die Anwesenheit, Entwicklung und der Schweregrad einer LVH ist eng verknüpft mit der Mortalität bei PatientInnen mit chronischer Niereninsuffizienz und gilt als starker Prädiktor für eine schlechte kardiovaskuläre Prognose (Foley et al. 1995; Zoccali et al. 2001; Stack und Saran 2002). Umgekehrt ist ein zunehmender Verlust der Nierenfunktion mit einem Anstieg des LVMI bzw. dem Auftreten einer LVH assoziiert (Paoletti et al. 2005; Park et al. 2012). In den letzten Jahrzehnten zeigt sich immer mehr, dass diese mit der Erkrankung einhergehenden Veränderungen des Myokards mit der Zunahme der Morbidität und Mortalität bei DialysepatientInnen sowie der Entstehung von Herzinsuffizienz und Arrhythmien einhergehen. Ein Anstieg des LVMI bei DialysepatientInnen wird als die Folge von verschiedenen Erkrankungen wie der arteriellen Hypertonie, Anämie und einer chronischen Volumenüberladung angesehen, die langfristig das Risiko erhöhen an kardiovaskulären Ereignissen wie dem plötzlich Herztod zu versterben (Middleton et al. 2001; Glassock et al. 2009). Mittlerweile wird der LVMI in verschiedenen PatientInnen-Gruppen als ein starker Prädiktor für kardiovaskuläre Erkrankungen betrachtet (Gardin et al. 2001; Zoccali et al. 2004b; Sukhija et al. 2005; Bluemke et al. 2008). So demonstrierte eine Studie mit 153 Hämodialyse-PatientInnen, dass eine zehn-prozentige Reduktion des LVMI eine 28-prozentige Abnahme des kardiovaskulären 5-Jahres-Risiko nach sich zog (London et al. 2001; Glassock et al. 2010). Zoccali et al. ordnet 161 PatientInnen, welche eine konventionelle Hämodialyse erhielten, drei Gruppen zu. Die Gruppen setzten sich je nach LVMI-Veränderung ($\text{g/m}^{2,7}$ pro Monat) aus drei Terzilen ($< 25.$, $25 - 75.$ und $>75.$ Perzentile) zusammen. Jene Gruppe über der 75. Perzentile wiesen eine deutlich höhere Mortalität sowie ein erhöhtes Drei-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse auf (Zoccali et al. 2004b). Diese Studie zeigte also, dass eine Progression der LVH in der Gruppe der Hämodialyse-PatientInnen mit einer erhöhten Mortalität und einer höheren Inzidenz

von kardiovaskulären Ereignissen einherging, unabhängig vom Baseline-LVMI und konventionellen kardiovaskulären Risikofaktoren (Zoccali et al. 2004b).

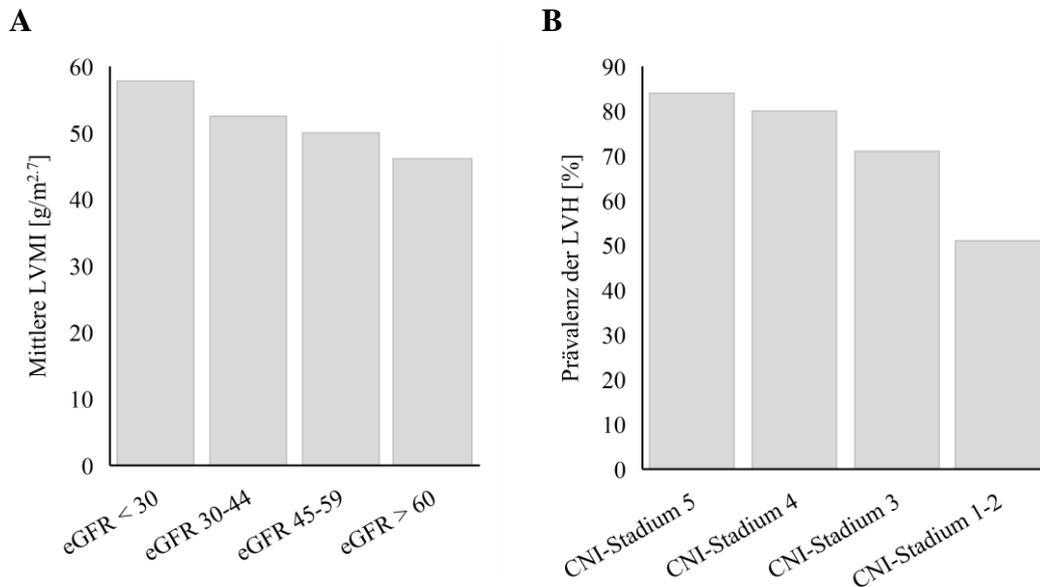


Abbildung 2: Zunahme der LVH bei abnehmender Nierenfunktion. Anstieg des LVMI (A) und der Prävalenz von LVH (B) bei zunehmender Verschlechterung der Nierenfunktion (Park et al. 2012; Paoletti et al. 2005). LVMI, Linksventrikulärer Massenindex; LVH, linksventrikuläre Hypertrophie; eGFR, *estimated* (geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate; CNI, Chronische Niereninsuffizienz.

Ebenso steigt die Inzidenz der LVH mit zunehmender Verschlechterung der Nierenfunktion (Foley et al. 1995). Die Querschnittstudie *Chronic Renal Insufficiency Cohort Study* (CRIC) mit 3478 StudienteilnehmerInnen analysierte mithilfe der Echokardiographie den linksventrikulären Massen-Index abhängig von eGFR_{cys} (*estimated* GFR, Messung mittels Cystatin)- Kategorien (> 60, 45 - 59, 30 - 44 und < 30 ml/1,73 m²). Die Häufigkeit einer LVH stieg mit sinkendem eGFR_{cys} von 32 %, 48 %, 57 % auf 75 % (Park et al. 2012) (siehe Abbildung 2: Zunahme der LVH bei abnehmender Nierenfunktion. Ähnliche Ergebnisse zeigten Paoletti et al. (Paoletti et al. 2005) (siehe Abbildung 2: Zunahme der LVH bei abnehmender Nierenfunktion. Foley et al. wiesen bei einer größeren Population von DialysepatientInnen ($n = 596$) ohne kardiovaskuläre Erkrankungen in der Vorgeschichte nach, dass eine signifikante Korrelation zwischen Dialysedauer und Inzidenz einer LVH (Foley et al. 2010) vorlag. Zusammenfassend präsentierte sich der LVMI und die LVH in der Gruppe der DialysepatientInnen als geeigneter und starker prognostischer Marker für das kardiovaskuläre Outcome.

1.2.2 Pathogenese der linksventrikulären Hypertrophie bei DialysepatientInnen

Die linksventrikuläre Hypertrophie beruht auf einem Adaptationsmechanismus als Folge einer erhöhten chronischen Belastung auf das Myokard (Cerasola et al. 2011). Mit dem Anstieg der LVM sind neben der Hypertrophie eine vermehrte Apoptose der Myozyten, ein vermehrter, intermyokardialer Einbau von Bindegewebe sowie der Verlust von Kapillaren zu beobachten (Aoki et al. 2005; Ritz und Wanner 2008; Glassock et al. 2009). Gleichzeitig kommt es zur Abnahme der diastolischen und systolischen Funktion, gefolgt von intraventrikulären Leitungsstörungen sowie einer linksventrikulären Dilatation. Schließlich führen kompensatorische Mechanismen zu einer voranschreitenden Hypertrophie. Die Wiederherstellung der ventrikulären Kontraktilität erfordert eine vermehrte Aktivierung des neurohumoralen Systems und mündet in einer Überstimulierung des sympathischen Nervensystems, was mit einer erhöhten Erregbarkeit einhergeht und wiederum das Substrat für ventrikuläre Arrhythmien einschließlich dem tödlichen Kammerflimmern bildet (Gross und Ritz 2008; Ritz 2009).

Bei DialysepatientInnen ist die LVH eine Antwort auf die stets auftretende Volumenüberladung sowie sich zyklisch wiederholende, intravaskuläre Druckerhöhungen. Aus den regelmäßigen und starken, unphysiologischen Einflüssen auf das Myokard, dem der Patient bei jeder Dialysesitzung ausgesetzt ist, resultiert auf lange Sicht eine Fibrosierung des Herzgewebes, die als urämische Kardiomyopathie bezeichnet wird. Die kardiale Fibrose führt zur fortschreitenden Beeinträchtigung der Kontraktilität, zu einer Reduktion der Compliance der Ventrikel und folglich zu einer Herzinsuffizienz mit erhöhter Mortalität (Zoccali et al. 2004a; Chiu et al. 2014). Neben den hämodynamischen Gründen gibt es zudem spezifische Faktoren, welche das Zellwachstum direkt stimulieren und ebenfalls konsekutiv zu einer Hypertrophie des Myokards führen. Als Ursachen für diese Form der Hypertrophie sind Einflüsse einer renalen Osteopathie, die Renin-Angiotensin-System-Aktivierung und das Peptidhormon Endothelin im Gespräch (Glassock et al. 2009; Cerasola et al. 2011).

Man kann zwei Kompensationsformen der myokardialen Hypertrophie unterscheiden, die exzentrische und konzentrische. Kurz zusammengefasst, ist die exzentrische Form als Folge einer Volumen- und die konzentrische einer Drucküberlastung anzusehen. Hypervolämie (Martin et al. 2004), renale Anämie (Naito et al. 2009; Okumura et al. 2013) und

arteriovenöse Fisteln (MacRae et al. 2006; Stern und Klemmer 2011) tragen bei DialysepatientInnen zur Volumenüberladung bei, was das Risiko steigert, eine exzentrische Hypertrophie zu entwickeln (Shastri und Sarnak 2010). Diese zeigt sich durch einen deutlichen Anstieg des ventrikulären Volumens und einer Dilatation des Ventrikels bei gleichzeitig geringfügiger Zunahme der Wanddicke (relativ zum Durchmesser eine Verminderung) (Chiu et al. 2014). Bei der konzentrischen Herzhypertrophie hingegen entsteht eine Zunahme der Herzwanddicke mit relativer Verkleinerung des Ventrikelvolumens. Die Ursache hierfür ist eine Druckbelastung bedingt durch einen erhöhten arteriellen Blutdruck, eine Zunahme des systemischen Gefäßwiderstands und eine Verminderung der Compliance, wodurch es zu einer Zunahme des linksventrikulären systolischen Drucks sowie einer erhöhten Nachlast (ventrikuläre Wandspannung während Systole) kommt (Gross und Ritz 2008; Malik et al. 2009; Shastri und Sarnak 2010). Eine Rolle spielen hier zum Beispiel die arterielle Hypertonie, vaskuläre Kalzifikation, eine erhöhte sympathische Aktivität (Chiu et al. 2014) und die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) (Ritz 2009). Zudem wurden weitere Faktoren wie oxidativer Stress, die Xanthin-Oxidase-Aktivierung (Xu et al. 2008) und die Phosphodiesterase-5 (Hsu et al. 2009) mit der LVH in Verbindung gebracht. Auch ein Mangel an Erythropoetin und Vitamin D ist mit einer LVH assoziiert (Di Lullo et al. 2015). Ein weiterer interessanter Fund ist das Phosphat-regulierende Hormon *Fibroblast-Growth-factor-23* (FGF-23), welches ebenfalls an der Pathogenese der LVH beteiligt zu sein scheint und signifikant mit der Letalität und dem kardiovaskulären Risiko bei DialysepatientInnen korreliert (Gutiérrez et al. 2008; Isakova et al. 2011). Die konzentrische Hypertrophie ist bei DialysepatientInnen wesentlich häufiger vorzufinden als die exzentrische Hypertrophie (Wang et al. 2012). Dem liegt vor allem eine hohe Prävalenz an arterieller Hypertonie in dieser PatientInnengruppe zugrunde (Agarwal et al. 2003).

Alle der oben genannten Faktoren, ob sie eine Erhöhung der Nach- oder Vorlast begünstigen, agieren in vielfältiger Weise zusammen und sind zeitgleich und synergistisch an den pathophysiologischen Prozessen beteiligt. Es ist schwer aufgrund der komplizierten Verquickung und der Fülle von interagierenden Faktoren den relativen Stellenwert einzelner Aspekte abzugrenzen. Gleichwohl scheint die Volumenüberladung in Verbindung mit einer inadäquaten Salzrestriktion eine führende Stellung in der Pathogenese der LVH bei PatientInnen mit terminaler Niereninsuffizienz einzunehmen (Glassock et al. 2009).

1.3 Messung der linksventrikulären Masse

Die älteste Methode zur nicht-invasiven Messung einer LVH ist die Elektrokardiographie (EKG). Obschon sie sich durch eine hohe Spezifität gekennzeichnet ist, sind ihre Ergebnisse aufgrund ihrer diagnostischen Ungenauigkeit – d.h. einer außerordentlich niedrigen Sensitivität – nur eingeschränkt anwendbar und zur Bewertung einer LVH als unzureichend befunden worden (Pewsnar et al. 2007). Die 2D geführte *M-mode*-Echokardiographie und das kardiale MRT (CMRI) bieten ebenfalls gut untersuchte jedoch wesentlich aussagekräftigere, nicht-invasive Verfahren zur Messung der LVM. In beiden Fällen existieren Leitlinien beziehungsweise Empfehlungen von wissenschaftlichen Fachgesellschaften zur Evaluierung des technischen Procederes, dem Stand der Validierung und den klinischen Indikationen (Lang et al. 2005; Hendel et al. 2006; Lang et al. 2015). Beide Methoden zur Messung der LVM, sowohl die 2D geführte *M-mode*-Echokardiographie als auch das CMRI-Verfahren, wurden unabhängig voneinander entwickelt und mit Post-mortem-Vergleichsstudien sowie Tiermodellen validiert (Devereux et al. 1986; Katz et al. 1988; Keller et al. 1986; Bottini et al. 1995; Fieno et al. 2002; François et al. 2004; Codella et al. 2012). Trotz der nachgewiesenen hohen Korrelation zwischen beiden Verfahren unterscheiden sich die absoluten Werte der LVMI-Messung teilweise deutlich (Missouris et al. 1996; Alfakih et al. 2004b), so dass die Methoden nicht beliebig austauschbar sind und die Ergebnisse der jeweiligen Messungen sich nicht unmittelbar aufeinander übertragen lassen (Bottini et al. 1995; Armstrong et al. 2012). Die Auswahl des jeweiligen Verfahrens sollte sich deshalb gemäß gegenwärtigem Stand der Empfehlungen nach der entsprechenden Indikation und Untersuchungsmodalität richten (Lang et al. 2015). Unabhängig hiervon präsentierte sich das CMRI-Verfahren im direkten Vergleich mit der 2D geführten *M-mode*-Echokardiographie jedoch als die eindeutig validere und präzisere Methode mit einer bedeutend höheren Reproduzierbarkeit (Bottini et al. 1995; Armstrong et al. 2012) und gilt mittlerweile als “Goldstandard” zur Messung der LVM (Hundley et al. 2010). Dennoch bringt die Methode Nachteile mit sich, welche die breite Verwendung im klinischen Alltag einschränken (Glasscock et al. 2009; Armstrong et al. 2012). Diese ergeben sich aus der schlechten Verfügbarkeit, dem hohen Kosten- und Zeitaufwand sowie diversen Kontraindikationen (Glasscock et al. 2009; Armstrong et al. 2012). Diese Nachteile begünstigten den Einsatz der 2D geführten *M-mode*-Echokardio-

graphie, welche sich vor allem aufgrund ihrer breiten Verfügbarkeit, der schnellen Durchführbarkeit und des geringen Kostenaufwands als die bevorzugte Untersuchung zur Feststellung einer LVH besonders als Screening-Methode im klinischen Alltag und zur Anwendung in großen PatientInnenpopulationen durchgesetzt hat (Glassock et al. 2009; Lang et al. 2015). Dennoch ist sie deutlichen methodischen Einschränkungen unterworfen (Chiu et al. 2014), welche im Folgenden näher beleuchtet werden (siehe 1.3.2).

1.3.1 Kardiale Magnetresonanztomographie

Als diagnostischer Goldstandard zur Bestimmung von kardiologischen Funktionsparametern hat sich in den letzten Jahren das kardiale MRT (CMRI, *Cardiac Magnetic Resonance Imaging*) durchgesetzt. Die Technik erlaubt heute durch eine enorme Verbesserung der zeitlichen und räumlichen Auflösung eine umfangreiche sowie differenzierte Darstellung der Anatomie und eine präzise Messung von kardialen Funktionsparametern wie der linksventrikulären Masse (LVM). Die fehlende Strahlenbelastung, die Messgenauigkeit, die vergleichsweise geringe *Interreader*-Variabilität und die damit einhergehende hohe Reproduzierbarkeit der Messergebnisse begünstigen das CMRI gegenüber anderen diagnostischen Verfahren zur Messung kardialer Funktionsparameter (Thelen und Abegunewardene 2007; Grothues et al. 2002; Mooij et al. 2008; Hundley et al. 2010; Childs et al. 2011; Armstrong et al. 2012). Anders als bei ein- oder zweidimensionalen (1D oder 2D) Projektionstechniken basiert die *cine* CMRI-Bildgebung nicht auf geometrischen Annahmen oder Berechnungen zur indirekten Herleitung kardialer Volumina, sondern auf einer quantitativen Analyse der linksventrikulären Funktion gemäß der Simpson-Methode, welche gegenwärtig am besten in der Lage ist, die genaue Geometrie des Ventrikels widerzuspiegeln (Kreitner und Sanstede 2004). Diese beinhaltet die Verwendung der Kurzachsenabschnitte entlang der langen Herzachse. Es entstehen je nach Abstand der Aufnahmen eine bestimmte Anzahl an Schichten. Aus jeder dieser Schichten wird aus der Fläche der Einzelschicht und der Schichtdicke das Volumen berechnet. Das Gesamtvolumen ergibt sich schließlich aus der Summe der Einzelvolumina (Thelen und Abegunewardene 2007). Die Bestimmung der LVM erfolgt analog hierzu durch Multiplikation der Fläche der Einzelschicht mit der Schichtdicke. Die Fläche stellt das Myokardvolumen dar, welche sich aus der Differenz der epi- und endokardialen Konturen ergibt. Zur Be-

rechnung der myokardialen Masse wird abschließend das Myokardvolumen mit dem spezifischen Gewicht des Muskelgewebes multipliziert (Thelen und Abegunewardene 2007). Die Konturierung unterliegt zumeist einem manuellen Verfahren, welches zwar potentiell die Möglichkeit bietet das Myokard präziser von der linken Herzkammer abzugrenzen, gleichzeitig aber auch mit einem höheren Zeitaufwand verbunden ist wie insbesondere bei der Identifizierung der zur Papillar- und Trabekelmuskelmasse (PMT) gehörigen Flächen (Codella et al. 2012). Es existieren jedoch bereits automatisierte Verfahren, welche die manuelle Planimetrie langfristig ersetzen könnten (Codella et al. 2012).

Die manuelle Planimetrie gilt dennoch weiterhin als Standardverfahren. Ein umstrittener Punkt stellt hier die oben erwähnte PMT dar. Je nach Studie wird diese ein- oder ausgeschlossen. Für den Einschluss spricht vor allem, dass der Anteil des PMT je nach Studie 9 % (Vogel-Claussen et al. 2006) bzw. 6,2 - 15,5 % (Janik et al. 2008) an der linksventrikulären Gesamtmasse ausmacht, ein Anteil, der nicht außer Acht gelassen werden kann. Weitere Argumente sind, dass der Ausschluss der PMT nicht in Nekropsie-Studien validiert worden ist (Codella et al. 2012; Bottini et al. 1995). Zudem könnten Hypertrophie-Formen, die vor allem zu einer Vergrößerung der PMT führen, durch fehlende Berücksichtigung der PMT übersehen werden (François et al. 2004; Janik et al. 2008). Aufgrund jener Gesichtspunkte finden viele AutorInnen, dass die linksventrikuläre PMT als eigentlicher Bestandteil der myokardialen Masse in die Berechnung der LVM miteinfließen sollte (Codella et al. 2012; Armstrong et al. 2012). Auf der anderen Seite erweist sich eine zuverlässige Abgrenzung der PMT vom Volumen der linken Herzkammer auf den Schichtaufnahmen aufgrund der teilweise nicht klar abgrenzbaren Darstellung der linksventrikulären PMT als eine Herausforderung. Als Konsequenz ergibt sich ein deutlich längere Auswertedauer (Papavassiliu et al. 2005; Sievers et al. 2004; Vogel-Claussen et al. 2006) und eine schlechtere Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, wie z.B. die *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA) demonstrierte (Vogel-Claussen et al. 2006). Aus diesem Grund präferiert man vor allem in größeren Studien aus Gründen der Prozessbeschleunigung und Reliabilitätssteigerung die PMT nicht miteinzubeziehen (Armstrong et al. 2012). Für den Einschluss der PMT benötigt man zudem eine geeignete Auswertungssoftware, welche bei der Wahl der Verfahrensweise ebenfalls eine Rolle spielen sollte (Schulz-Menger et al. 2013). In der prospektiven und multizentrischen MiREnDa-Studie (Hammer et al. 2014, 2014; Hammer et al. 2019), auf deren Daten diese Analyse basieren

wird, entschied man sich im Hinblick auf die Reproduzierbarkeit und Prozessbeschleunigung für den Ausschluss der PMT.

Die Datenlage bezüglich spezifischer Grenzwerte hat sich durch kürzlich veröffentlichte Studien mit großen PatientInnenpopulationen (Yeon et al. 2015; Gandy et al. 2016) deutlich verbessert (siehe Tabelle 3) und schließen je nach Studie die PMT mit ein (Gandy et al. 2016) oder aus (Yeon et al. 2015). Weitere, größer angelegte Studien haben ihre apparative Diagnostik auf das linksventrikuläre MRT erweitert, so dass in naher Zukunft aussagekräftigere Norm- bzw. Grenzwerte aus der Framingham- (Yeon et al. 2015), Offspring-, Dallas Heart-, AGES Reykjavik-, German SHIP- und Lichfield LARGE Heart-Studie sowie aus Großbritanniens Biobank hervorgehen könnten (Gandy et al. 2016; Petersen et al. 2013). Die erwähnten Studien von Yeon et al. und Gandy et al. verwandten die *steady state free precession* (SSFP)-Technik bei 1,5 T bzw. 3 T.

Tabelle 3: CMRI-LVH-Grenzwerte für LVMI verschiedener Studien

Studie	Anzahl PatientInnen	Mittelwert LVMI [g/m ²]	Grenzwerte LVMI [g/m ²]
Gandy et al. 2016 ^E	m = 574	64	85
	f = 941	49	65
Yeon et al. 2015 ^A	m = 340	61	79
	f = 512	47	61
Maceira et al. 2006 ^E	m = 60	74	91
	f = 60	63	77
Hudsmith et al. 2005 ^E	m = 63	62,5	81
	f = 45	54,6	79
Alfakih et al. 2003 ^E	m = 30	64,7	83
	f = 30	52	67

Die Grenzwerte wurden definiert als zweite Standardabweichung (Mittelwert + 2 SD). Die Indexierung erfolgt mittels Körperoberfläche. CMRI, *Cardiac Magnetic Resonance Imaging*; LVH, linksventrikuläre Hypertrophie; LVMI, Linksventrikulärer Massenindex; ^E Einschluss des Papillarmuskels in die LVM; ^A Ausschluss des Papillarmuskels aus der LVM

Im Rahmen technischer Weiterentwicklungen wurde die ältere Methode zur Funktionsanalyse des Myokards, die Gradientenechosequenz (GE)-Technik, größtenteils durch die neuere SSFP-Technik abgelöst. Die Gründe hierfür waren eine kürzere Akquisitionszeit, die Unabhängigkeit des Kontrasts vom Blutfluss sowie eine verbesserte Bildqualität im Sinne eines hohen Signal-zu-Rausch-Verhältnisses (Barkhausen et al. 2001; Finn et al.

2006), was die Abgrenzbarkeit der epi- sowie endokardialen Konturen sowohl für automatische als auch für manuelle Verfahren deutlich verbesserte (Plein et al. 2001). Beide Methoden zeichneten sich durch eine gute Reproduzierbarkeit aus. Allerdings stellte man in Vergleichsstudien fest, dass die LVM-Bestimmung mittels SSFP-Technik geringere Werte hervorbrachte (Plein et al. 2001; Moon et al. 2002).

1.3.2 Echokardiographie

Für die echokardiographische Untersuchung haben sich über die Zeit verschiedene Methoden zur Berechnung der LVM etabliert. Die älteste Methode basiert auf eindimensionalen linearen Messungen des linken Ventrikels im sogenannten *M-mode*. Weitere Methoden leiten die LVM aus den Messungen von zwei- (2D) und dreidimensionalen (3D) echokardiographischen Verfahren ab. Der Schwerpunkt soll im Folgenden auf der 2D geführten *M-mode*-Methode liegen und anschließend orientierend den anderen echokardiographischen Methoden gegenübergestellt werden.

1.3.2.1 Echokardiographische Methoden zur Berechnung der linksventrikulären Masse bei DialysepatientInnen

Trotz gewisser Einschränkungen der 2D geführten *M-mode*-Methode bei der Bestimmung der LVM(I) erwies sie sich vor allem in diversen Hypertonie-Studien (Casale et al. 1986; Levy et al. 1990a; Koren et al. 1991) sowie bei PatientInnen mit terminaler Niereninsuffizienz (Foley et al. 1995; Zoccali et al. 2001) als ein sehr guter, unabhängiger prognostischer Marker für den plötzlichen Herztod und kardiovaskuläre Ereignisse. Neben grundsätzlichen Aspekten, welche die Aussagekraft der Messung limitieren, ist die Methode in der Population der DialysepatientInnen spezifischen Bedingungen unterworfen, welche die Messung der LVM bzw. die Feststellung einer LVH erschwert. Die Messgenauigkeit der Echokardiographie bei DialysepatientInnen ist abhängig von der verwendeten Methode, dem Zeitpunkt der Messung, dem angewandten Index zur Indexierung der LVM sowie dem verwendeten Grenzwert (Glassock et al. 2009; Chiu et al. 2014; Mark et al. 2007). Einschränkungen sowie Vorteile der 2D geführten *M-mode*-Methode basierend auf den aktuellen Leitlinien der ASE sind in Tabelle 4 zusammengefasst (Lang et al. 2015).

Tabelle 4: Vorteile und Einschränkungen der 2D geführten *M-mode*-Echokardiographie zur Bestimmung der LVM (Lang et al. 2015)

	Vorteile	Einschränkungen
2D geführte <i>M-mode</i>-Methode	<p>Schnell durchführbar, verfügbar, großer Erfahrungsschatz</p> <p>Zahlreiche publizierte Daten zur Messmethode</p> <p>Besonders geeignet für die Untersuchung großer Populationen</p> <p>Ausreichend genaue Messmethode bei normal konfiguriertem Herz</p>	<p>auf den geometrischen Grundannahmen basierend, dass der linke Ventrikel (LV) erstens ein verlängertes Ellipsoid mit einem lange-zu-kurze-Achse-Verhältnis von 2:1 ist und zweitens, dass die hypertrophe Herzmasse gleichmäßig über den LV verteilt ist</p> <p>aufgrund der Potenzierung hoch 3 haben bereits kleine Messfehler große Auswirkungen</p> <p>häufiges Verlieren der genauen Achseneinstellung</p> <p>Überschätzung der LVM</p> <p>Bei Vorliegen einer asymmetrischen Hypertrophie, einem dilatierten Ventrikel oder Erkrankungen mit regionalen Unterschieden in der Wanddicke</p>

LVM, linksventrikuläre Masse; 2D, zweidimensional; LV, Linker Ventrikel.

Einschränkungen der Methode korrespondieren mit dem gehäuften Vorkommen von LVH bei DialysepatientInnen. Ein Anteil von bis zu 30 % der PatientInnen mit terminaler Niereninsuffizienz haben ein exzentrisches *Remodelling*, eine asymmetrische Hypertrophie oder eine veränderte, linksventrikuläre Geometrie (Zoccali et al. 2001; Wang et al. 2012; Spratt et al. 2004). Eine Studie von Stewart et al. zeigte, dass die 2D geführte *M-mode*-Methode zur Bestimmung der LVM den LVMI bei DialysepatientInnen verglichen mit dem CMRI systematisch überschätzt (Stewart et al. 1999). Die Diskrepanz zwischen den beiden Messmethoden wurde auch für andere PatientInnenpopulationen demonstriert (Mark et al. 2007) für die ebenfalls eine Entwicklung einer sekundären LVH typisch ist - wie die Arterielle Hypertonie (Bottini et al. 1995; Missouris et al. 1996) oder die Aortenklappenstenose (Rajappan et al. 2003; Seo et al. 2015). Diese Studien demonstrierten, dass die 2D geführte *M-mode*-Echokardiographie bei PatientInnenpopulationen mit einer hohen Prävalenz an LVH und damit einhergehend einer abnorm konfigurierten linksventrikulären Form, eine Tendenz zur Überschätzung der LVM zeigen (Zoccali et al. 2001). Die Differenz der Messmethoden verringert sich jedoch oder nivelliert sich gar, wenn größere PatientInnengruppen mit gesundem Herzen untersucht werden (Mark et al. 2007).

Für diese Abweichungen beim Vorliegen einer LVH werden spezifische geometrische Annahmen verantwortlich gemacht. Während die 3D-Methode analog zur CMRI-Methode auf direkten Messungen beruht, wird die LVM bzw. das Volumen des Myokards

bei der *M-mode*-Methode wie auch bei einem der mehreren 2D-Methoden aus linearen Messungen hergeleitet. Die folgende Berechnung des Volumens des Myokards basiert auf den vereinfachenden geometrischen Grundannahmen, welche die Form des linken Ventrikels als ein verlängertes Ellipsoid mit einem Lang-zu-Kurz-Achsen-Verhältnis (L/D) von 2:1 annimmt (siehe Abbildung 3) (Dodge et al. 1960; Devereux und Reichek 1977; Devereux et al. 1986; Lang et al. 2005; Lang et al. 2015). Ein entscheidender Nachteil dieser vereinfachenden Annahme ist, dass diese infolge von Abweichungen, Normvarianten oder Veränderungen der Geometrie des Herzens zu Fehleinschätzungen der LVM führen kann, die sich sowohl auf die Reproduzierbarkeit als auch auf die Genauigkeit der Methode auswirkt (Missouris et al. 1996; Perdrix et al. 2011; Alfakih et al. 2004a; Chinali und Aurigemma 2010).

Bei der *M-mode*-Methode werden lineare Schallstrahlen durch das Herz gesendet. Die reflektierten Wellen werden als eindimensionales Bild registriert und auf einem Monitor gegen die Zeit aufgetragen. Auf diese Weise erhält man eindimensionale Informationen über die Strukturen und Dimensionen des Herzens (Glassock et al. 2009). Die resultierende eindimensionale Darstellung bildet auch die Grundlage für die linearen Messungen der *M-mode*-Echokardiographie zur Bestimmung der LVM. Die Messungen werden auf Höhe des Chorda-Mitralsegel-Übergangs senkrecht zur Längsachse des linken Ventrikels durchgeführt. Die Achseneinstellung sollte 2D-geführt erfolgen (Lang et al. 2015). Als Parameter für die geometrischen Formeln zur Errechnung des myokardialen Volumens dienen der linksventrikuläre Durchmesser (LVD_{ED}), die interventrikuläre Septumdicke (IVS_{ED}) und die posteriore Wanddicke (PW_{ED}) während der Enddiastole (Lang et al. 2015). Diese leiten sich von der Grundannahme ab, dass das Volumen des linken Ventrikels (LVV) annähernd der Form eines verlängertes Ellipsoids folgt - mit der Formel: $LVV \approx 4/3 \pi r_1 r_2 r_3$ (Dodge et al. 1960). Das myokardiale Volumen (LVV_m) berechnet sich aus der Differenz vom epikardialen ($LVV_{au\beta en}$) und endokardialen (LVV_{innen}) Volumen ($LVV_m = LVV_{au\beta en} - LVV_{innen}$). Die geometrische Übersetzung der eindimensionalen, linearen Messung zum dreidimensionalen Volumen des LVV erfolgte basierend auf der Annahme, dass zum einen die beiden Radien r_1 ($\approx LVD/2$) und r_2 der kurzen Achse (D) gleich groß sind ($r_1 \approx r_2 \approx LVD/2$) und zum anderen der Radius r_3 der langen Achse (L) doppelt so groß ist wie r_1 bzw. r_2 ($r_3 \approx LVD$) (siehe Abbildung 3) (Dodge et al. 1960; Devereux und Reichek 1977; Devereux et al. 1986). Nach Umformung und Übertragung

auf den linksventrikulären Durchmesser (LVD) ergibt sich die unten genannte Formel. Der Durchmesser des epikardialen Volumens stellt nun die LVD_{ED} addiert mit der Myokarddicke dar ($PW_{ED} + IVS_{ED}$), daraus resultiert die Formel für das linksventrikuläre Volumen des Myokards $LVV_m \approx 1,047 \{(LVD_{ED} + PW_{ED} + IVS_{ED})^3 - (LVD_{ED})^3\}$. Mittels Multiplikation mit dem spezifischen Gewicht der Muskelmasse wird die LVV_m schließlich zur LVM konvertiert. Diese theoretische Überlegungen dienen als Grundlage für die mittels Regressionsgleichung korrigierte Penn-cube- (Devereux und Reichek 1977) und die aktuell von der *American Society of Echocardiography* (ASE) empfohlene ASE-Formel (Devereux et al. 1986; Lang et al. 2005). Sobald jedoch die Form des LV von der geometrischen Annahme abweicht, wie bei der asymmetrischen, exzentrischen oder bei einer regional betonter Hypertrophie unterminiert dies die geometrische Prämisse der Formeln und vermindert so deren Aussagekraft (Zoccali et al. 2001; Mark et al. 2007; Chiu et al. 2014; Lang et al. 2015).

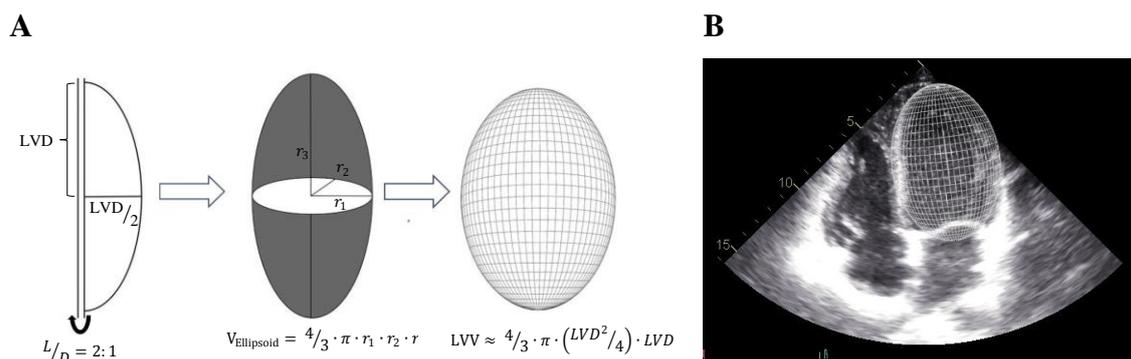


Abbildung 3: Schematische Darstellung der LVM-Berechnung mittels *cube-fuction*. Bild A-B frei modifiziert nach Armstrong et al. (Armstrong et al. 2012); Bild B Bildmaterial aus der MiRENda-SOP: *Echocardiography Core Laboratory Manual of Operations*, Version 1.1 mit freundlicher Genehmigung der MiRENda-StudienkoordinatorInnen (Hammer et al. 2019). LVD, Linksventrikulärer Durchmesser; L/D, Lang-zu-Kurz-Achsen-Verhältnis; $V_{\text{Ellipsoid}}$, Volumen des Ellipsoids; r_1 , Radius der kurzen Achse; r_2 , Radius der kurzen Achse; r_3 , Radius der langen Achse; LVV, Linksventrikuläres Volumen; MiRENda, *Mineralocorticoid Receptor Antagonists End Stage Renal Disease*.

Die Annahme, dass ein konstantes L/D-Verhältnis von 2:1 vorliegt, ist bereits bei Abwesenheit einer LVH gewissen Schwankungen unterworfen (Teichholz et al. 1976; Seo et al. 2015). Mit einer zunehmenden LVH kommt es zu geometrischen Verschiebungen des in den oben genannten Formeln als konstant angenommenen Verhältnisses (Teichholz et al. 1976; Lang et al. 2015; Seo et al. 2015), welche mit einer Vergrößerung der kurzen und einer sukzessiven Verkleinerung der langen Achse einhergeht und namentlich eine Verringerung des L/D-Verhältnisses herbeiführt. Diese Veränderung beschrieb Teichholz

et al. in einer Studie aus dem Jahre 1976 als „kurvilinear“ und fasste seine Ergebnisse in der Gleichung $l/(L/D) = 0,075 D + 0,18$ zusammen. Diese übersetzte er in die Formel $LVV = [7,0/2,4 + LVD] (LVD^3)$, welche seit dem als „Volumen korrigierte ASE“- oder kurz Teichholz-Formel bezeichnet wird (Teichholz et al. 1976; Devereux et al. 1986). Die Penn-cube- und Teichholz-Formel wurden anhand von 55 PatientInnen mit größtenteils regulärer LV Geometrie in einer vergleichenden Nekropsie-Studie untersucht. Das Ergebnis dieser Studie war eine nicht signifikante Überschätzung der Penn-cube-Formel sowie eine signifikante Unterschätzung der Teichholzformel im Vergleich zu der ex vivo gemessenen LVM von Menschenherzen (Devereux et al. 1986). Aus der gleichen Studie ging in der Folge die heute noch empfohlene ASE-Formel hervor und wurde korrespondierend zu dem in dieser Studie gefundenen, systematischen Fehler korrigiert (Lang et al. 2015). Jedoch stehen die Ergebnisse dieser Studie im Missverhältnis zu der CMRI/TTE-Studie von Seo et al. 2015, welche 99 PatientInnen mit einer Aortenstenose untersuchte. In dieser überschätzen sowohl die ASE- und Penn-cube-Formel als auch die Teichholz-Formel signifikant die LVM, wobei die Teichholzformel die geringste Tendenz zur Überschätzung der LVM zeigte, aber keinesfalls wie in Devereux et al. 1986 die LVM unterschätzte. Zudem bescheinigten die AutorInnen der Formel sogar ein gewissen Vorteil gegenüber der empfohlenen ASE-Formel (Seo et al. 2015).

Als weitere Methoden stehen alternativ zur 2D geführten *M-mode*-Methode die zweidimensionale (2D) und dreidimensionale Echokardiographie (3D) zur Verfügung (Flachskampf und Angermann 2007). Obschon die 2-D-Echokardiographie teilweise genauer zu sein scheint, ist sie der 2D geführten *M-mode* nicht in allen Punkten überlegen. Die meisten Vergleichsstudien haben zwar abgrenzbare Unterschiede zwischen den Methoden gefunden, diese präsentierten sich jedoch nicht als eindeutig genug, um einer Methode einen klaren Vorteil zu bescheinigen (Lang et al. 2015). Ein limitierender Faktor ist vor allem die Berechnung der LVM, welche deutlich zeitaufwendiger ist. Hier gibt es verschiedene Methoden wie die Querschnitts-Länge (*area-length*)- und die Rotationsellipsoid (*truncated ellipsoid*)-Methode, welche die LVM über die linksventrikuläre enddiastolische Myokardquerschnittsfläche berechnen. Grundlage dieser Methoden ist die Volumenberechnung durch Planimetrie der Myokardfläche im Kurzachsenabschnitt und die Bestimmung der langen Achse von der Mitralklappe bis zur Herzspitze (Flachskampf und Angermann 2007; Chiu et al. 2014). Beiden Methoden

liegen wieder geometrische Annahmen einer einheitlichen Form zugrunde, was bei Asymmetrien oder Abnormitäten des linken Ventrikels zu einer Fehleinschätzung der LVM führen kann. Eine dritte Methode und wesentlich genauere Methode ist die Scheibchensummationsmethode, welche gemäß der Simpson-Regel das Ventrikelvolumina berechnet (Chiu et al. 2014). Ihre Schwäche ist die schwierige Epikardkonturierung und die schlechte Darstellbarkeit der Herzspitze. Zudem präsentiert sie sich weniger praktikabel und zeitintensiver. Die 3D-Technik ist gänzlich frei von geometrischen Annahmen, hat eine geringere *Interobserver*-Variabilität und ist im Hinblick auf die Genauigkeit der Messergebnisse dem CMRI nahezu ebenbürtig (Lang et al. 2005; Takeuchi et al. 2008). Nichtsdestotrotz ist sie limitiert, insbesondere durch die Bildqualität des akustischen Fensters, dem Mangel an etablierten Normwerten, der suboptimalen räumlichen Auflösung und der notwendigen Kooperation des PatientInnen wie dem Atemanhalten während der Untersuchung, was beispielsweise bei einigen DialysepatientInnen mit Dyspnoe schwierig durchzuführen ist (Chiu et al. 2014; Lang et al. 2015).

Nach Erwägung aller Vorteile sowie Einschränkungen der Methoden empfiehlt die ASE sowohl die Verwendung von der 2D geführten *M-mode*- als auch der 2D-Methoden, insofern der linke Ventrikel eine normale geometrische Konfiguration aufweist. Da die 3D-Untersuchung die einzige Methode ist, welche das myokardiale Volumen direkt misst, sollte diese verwendet werden, sobald eine asymmetrische oder eine regionale Hypertrophie vorliegt (Lang et al. 2015).

Eine weiterer Aspekt, welche die Bewertung der LVM mittels 2D geführter *M-mode*-Echokardiographie bei terminaler Niereninsuffizienz erschwert, ist die hohe Fluktuation des intravaskulären Volumens zwischen den Dialyseterminen (Harnett et al. 1993; Martin et al. 2003; Hunold et al. 2003). Da die Berechnung der LVM auf der Ausdehnung des linken Ventrikels beruht, schlägt sich eine Verringerung oder Vergrößerung des Volumens auf die Messgenauigkeit nieder (Glasscock et al. 2009). Zur Berechnung des myokardialen Volumens wird wie bereits oben beschrieben eine dreidimensionale Größe von den Messergebnissen linearer Messungen abgeleitet (Martin et al. 2003). Die Folge war unter anderem die geometrische Annahme eines L/D-Verhältnis von 2:1. Bei einer Volu-

menzunahme vergrößert sich dieses Verhältnis jedoch und das als ellipsoid angenommene Herz wird kugelförmiger, was eine Überschätzung des longitudinalen Durchmessers sowie der LVM zur Folge hat (Martin et al. 2003).

Das intraventrikuläre Volumen von Hämodialyse-PatientInnen ist aufgrund der Ultrafiltration für gewöhnlich vor der Dialyse höher als danach (Chiu et al. 2014). Umso länger der Abstand zur letzten Hämodialyse-Termin ist, desto wahrscheinlicher nimmt das intraventrikuläre Volumen wieder zu. Dies lässt erkennen, dass die Messung der LVM im starken Maße abhängig vom vorherrschenden enddiastolischen intraventrikulären Volumen und vom Zeitpunkt der Messung ist (Stewart et al. 1999). Deshalb ist ein definierter Zeitpunkt der Messung von entscheidender Bedeutung. Wie wichtig dies ist, zeigten unter anderem Harnett et al. sowie Martin et al. Die Untersuchung von Harnett et al, welche den LVMI und die den enddiastolischen Durchmesser bei 15 Hämodialyse-PatientInnen vor und nach der Hämodialyse mittels 2D geführter *M-mode*-Methode verglichen hat, ergab eine mittlere Differenz von $26,2 \pm 15 \text{ g/m}^2$ ($p < 0,001$) bzw. eine Abnahme von $53,5 \pm 5,9$ auf $49,5 \pm 7,5 \text{ mm}$ ($p = 0,0016$). Martin et al. entwarf eine Studie mit zwei PatientInnengruppen verschiedener Hämodialyse-Protokolle, eine mit Ultrafiltration ($n = 12$ PatientInnen) und eine mit sequenzieller Ultrafiltration einschließlich isovolämischer Phase ($n = 10$ PatientInnen). In der ersten Gruppe kam es wie in der vorherigen Studie zu einer Abnahme des LVMI von $214 \pm 68 \text{ g/m}^2$ auf $168 \pm 71 \text{ g/m}^2$ sowie des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers von $54,0 \pm 6,0 \text{ mm}$ auf $45,6 \pm 7,6 \text{ mm}$, während in der zweiten Gruppe mit isovolämischer Phase kein statistisch signifikanter Unterschied zu den Werten vor der Hämodialyse zu erkennen war. Aus diesen Gründen wird empfohlen die Messung der LVM zu einem definiertem Zeitpunkt am dialysefreien Tag vorzunehmen, vorzugsweise 12 bis 18 Stunden nach der letzten Dialyse-Sitzung (Glasscock et al. 2009).

1.3.2.2 Indexierung und Grenzwerte

Die Streuung der LVM-Werte in der Normalbevölkerung ist breit und abhängig von Faktoren wie Geschlecht, Alter, Herkunft und Körpergröße (Lang et al. 2015; Gandy et al. 2016; Yeon et al. 2015). Um den physiologischen Schwankungen der LVM Rechnung zu tragen, wurden spezifische Indices zur Anpassung der LVM an die individuelle Anthropometrie eingeführt. Diese beinhalten je nach Index die Höhe und/oder das Gewicht

(Mosteller 1987; Armstrong et al. 2012). Alternativ werden Modelle vorgeschlagen, in der die LVM mit der erwarteten LVM indexiert wird, dies geschieht mit Bezug auf eine Referenzpopulation und unter Einbeziehung weiterer Determinanten wie z.B. dem Geschlecht. Die Indexierung soll so den Vergleich verschiedener Individuen sowie die Einführung von Norm- sowie Grenzwerten und damit die Klassifikation einer linksventrikulären Hypertrophie gewährleisten (Armstrong et al. 2012). Eine ideale Möglichkeit der LVM-Indexierung wurde allerdings bisher noch nicht gefunden (Lang et al. 2015). Üblicherweise wird mittels Körperoberfläche (KOF oder BSA, *body surface area*) indexiert. Klassische Formeln zur Errechnung der Körperoberfläche sind beispielsweise die Formeln nach Mosteller (Mosteller 1987) oder DuBois (Du Bois und Du Bois 1916). Erstere ist eine vereinfachte Form der Gehan-George-Formel, welche auf den Daten einer PatientInnenpopulation von 401 PatientInnen beruht (Dubin und Zietz 1996), die zweite basiert auf einer Studie mit 12 Leichen aus dem Jahre 1916, deren Aussagekraft bereits infrage gestellt wird (Dubin und Zietz 1996; Du Bois und Du Bois 1916).

Eine Einschränkung der KOF-Indexierung scheint insbesondere die Anwendung bei PatientInnen mit Adipositas zu sein (Lang et al. 2015). Auffällig ist die geringere Prävalenz von LVH bei Adipositas und arterieller Hypertonie (Cuspidi et al. 2009; Brumback et al. 2010). Aufgrund der Einbeziehung des Körpergewichts wird die LVM proportional zum Körpergewicht indexiert. Die Vermutung ist, dass bei zunehmendem Körpergewicht die LVM nicht im gleichen Maße mitansteigt, und so ein Missverhältnis zwischen Indexierung und Körpergewicht entsteht (Simone et al. 1992). Aus diesem Grund gehen viele AutorInnen davon aus, dass die KOF-Indexierung insbesondere bei Übergewichtigen und Adipositas zur einer Unterschätzung der LVH-Diagnose führt (Simone et al. 1992; Cuspidi et al. 2009; Armstrong et al. 2012; Wachtell et al. 2000) und auf diese Weise die Indexierung mittels Höhe einen Vorteil gegenüber der KOF-Indexierung haben könnte (Cuspidi et al. 2009; Brumback et al. 2010). Im Gespräch sind vor allem Indexierungen, welche die Höhe als Basis mit dem Exponent 1,7 oder 2,7 potenzieren (Armstrong et al. 2012), welche das Risiko von kardiovaskulären Ereignissen besser vorhersagen sollen. Studien zur prädiktiven Aussagekraft der verschiedenen Indexierung zeigten einen Vorteil der Höhe-Indexierung gegenüber der KOF, vor allem bei Populationen mit einem höheren Anteil an Adipositas (Simone et al. 2005; Chirinos et al. 2010). In einer Studie mit DialysepatientInnen wurden die Höhe^{2,7}- der KOF-Indexierung gegenübergestellt

und der Vorhersagewert für die Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität bestimmt. Obschon beide eine gute prognostische Aussagekraft aufwiesen, schien die Höhe^{2,7}- der KOF-Indexierung leicht überlegen zu sein (Zoccali et al. 2001). Nichtsdestotrotz wurde in den meisten großen Studien die KOF-Indexierung verwandt, weshalb diese weiterhin von der ASE zur Errechnung des LVMI empfohlen wird (Lang et al. 2015).

1.3.3 Elektrokardiographie zur Messung der linksventrikulären Hypertrophie

1.3.3.1 Bedeutung

Die EKG-Kriterien für LVH sind ein Prädiktor für kardiovaskuläres Risiko und sind mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität assoziiert (Kannel et al. 1969; Mathew et al. 2000). Daten der *Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE)*- Studie zeigten beispielsweise, dass ein Anstieg der LVH-EKG-Kriterien das Risiko vergrößert an einer Herzinsuffizienz zu erkranken (Mathew et al. 2000; Oseni et al. 2016). Im Rahmen der MESA-Studie zeigte sich, dass bei einer LVH, diagnostiziert mittels EKG, je nach Index oder Score ein bis zu 1,6-2,0-fach erhöhtes Risiko bestand, dass ein kardiovaskuläres Ereignis eintritt (im Vgl. das Risiko des CMRI-LVH 3-fach) (Jain et al. 2010). Die Identifikation einer LVH gründet sich historisch auf das EKG (Hancock et al. 2009) und hat in den letzten Jahren mit der Möglichkeit einer Therapie und Regression der durch eine arterielle Hypertonie ausgelösten LVH sogar noch an Bedeutung gewonnen (Okin et al. 2003; Mathew et al. 2001). Zur Feststellung einer LVH ist das EKG heutzutage jedoch nicht mehr die bevorzugte diagnostische Methode. Für eine definitive Diagnosestellung einer LVH sollte stattdessen eine Echokardiographie angestrebt werden. Verglichen mit Autopsie-Befunden hat diese eine hohe Spezifität und Sensitivität. Gleichwohl das EKG hinsichtlich der Spezifität (~85-90 %) (Hancock et al. 2009) bei Personen von > 40 Jahren dem Echo geradezu ebenbürtig ist, wird das EKG durch eine außerordentlich niedrige Sensitivität (Verdecchia 2003; Angeli et al. 2014) limitiert, womit die Aussagekraft eines negativen Testergebnisses enorm an Bedeutung verliert. Während bei einem positiven Testergebnis eine LVH als sehr wahrscheinlich zu bewerten ist, so ist bei einem negativen Testergebnis aufgrund der hohen Falsch-Negativ-Rate keinerlei verlässliche Aussage zu treffen (Angeli et al. 2014). Der Nutzen der EKG-Untersuchung resultiert nicht aus seiner diagnostischen Präzision, sondern vielmehr aus seiner breiten Verfügbarkeit sowie seiner einfachen und kostengünstigen Durchführung und

Handhabung (Norman und Levy 1995). Genau diese Charakteristika erhielten die EKG-Untersuchung als wichtige Screening-Methode neben den präziseren jedoch aufwendigeren Methoden zur Feststellung einer LVH wie der Echokardiographie oder dem diagnostisch noch verlässlicherem CMRI (Gertsch 2008). Hieraus ergibt sich die besondere Bedeutung des EKG's im klinischen Alltag für eine simple und frühzeitige Erkennung einer LVH.

1.3.3.2 EKG-Indices

Hauptsächlich wurden zur Erkennung einer LVH Kriterien verwendet, welche sich aus dem QRS-Voltage ergaben. Die ersten EKG-Indices bezogen sich vornehmlich auf die R- und S-Amplitude der Standard-Extremitätenableitung I und III (Lewis 1914; Gubner und Ungerleider 1943). Mit der Einführung des Standard-EKGs mit 12 Ableitungen folgten weitere EKG-Indices, welche beispielsweise wie der Sokolow-Lyon-Index die Kombination verschiedener Brustwandableitungen als LVH-Kriterien verwandten (Sokolow und Lyon 1949). Darauffolgend kamen nach und nach weitere Kriterien hinzu. Eine Übersicht sehen Sie in der Tabelle 9 sowie ergänzend in der *Table 1* des "AHA/ACCF/HRS Scientific Statement[s]" von (Hancock et al. 2009). Es folgten weitere Vorschläge, welche komplexere Formeln verwendeten, die einem *Score*- bzw. Punktwerte-System folgten oder klinische (u.a. BMI, Geschlecht und Alter) (Norman et al. 1993; Norman und Levy 1995) sowie andere Parameter des Ruhe-EKGs wie die QRS-Dauer (Molloy et al. 1992; Okin et al. 1995) miteinbezogen. An dieser Stelle seien drei Scores genannt: Romhilt-Estes- (Romhilt and Estes 1968), Perugia (Schillaci et al. 1994)- und Framingham-Score (Norman et al. 1993). In diesen fanden weitere Spezifika wie die QRS-Achse und -Dauer, der obere Umschlagspunkt (OUP) und linksatriale sowie ST-T-Veränderungen ihren Einzug. Trotz der Entwicklung und Publikation zahlreicher neuer Indices blieben jedoch die älteren Methoden wie der Lewis- und der Sokolow-Lyon-Index (Lewis 1914; Sokolow und Lyon 1949) sowie das etwas später entstandene Cornell-Voltage (Casale et al. 1985) im Zentrum der klinischen Diagnostik (Gertsch 2008).

Gegenwärtig ist es fraglich, ob die neuen Kriterien zu einer Verbesserung der Diagnose einer LVH geführt haben oder ob sie vielmehr redundant sind (Hancock et al. 2009). Auch nach Einführung der neuen Kriterien konnte die Sensitivität nicht entscheidend angehoben werden und wenn, nur häufig auf Kosten der Spezifität. Gegen eine Redundanz

spricht, dass die einzelnen EKG-Kriterien je nach PatientInnenkollektiv aussagekräftiger zu sein scheinen als andere (Okin et al. 2000). So war z.B. eine positive LVH-Diagnose abhängig von demographischen Charakteristika (Murphy et al. 1985; Okin et al. 2000). Was zusätzlich auffiel war, dass verschiedene EKG-Kriterien häufig keine übereinstimmenden Ergebnisse hinsichtlich der positiven LVH-Diagnose ergaben, so dass offen bleibt, ob mit den jeweiligen Kriterien vielmehr nur eine spezifisch merkmalsbezogene LVH erfasst wird (Okin et al. 2000) oder, ob dies lediglich Ausdruck der fehlenden Präzision der EKG-Kriterien ist. Mit dieser Frage beschäftigte sich eine Baseline-Untersuchung der *Losartan Intervention For Endpoint (LIFE)* mit 8785 PatientInnen mit Bluthochdruck und stellte fest, dass einzelne EKG-Kriterien im Vergleich zu PatientInnen ohne LVH in PatientInnengruppen mit bestimmten Merkmalausprägungen häufiger positiv waren als bei anderen. Während ein positives Cornell-Voltage-Produkt vornehmlich bei Frauen, Älteren sowie bei PatientInnen mit einem höherem BMI zu finden war, schien der Sokolow-Lyon-Index mehr mit dem männlichen Geschlecht, Schwarzen und einem geringerem BMI assoziiert zu sein (Okin et al. 2000). Daraus ließe sich schließen, dass die unterschiedlichen Kriterien sich speziell für bestimmte PatientInnengruppen spezifischer Charakteristika eignen. Demzufolge müsste künftig nachvollzogen werden, welche LVH-Indices bei welchen Merkmalen zum Einsatz kommen sollten, so dass multiple EKG-Kriterien in die Bewertung miteinfließen und schließlich als automatisierte Algorithmen in Software-Systemen berücksichtigt und integriert werden können (Hancock et al. 2009).

1.3.3.3 Einflussfaktoren

Die Beurteilung einer LVH mittels EKG basierend auf dem QRS-Voltage wird von einer Vielzahl von klinischen Faktoren beeinflusst, welche sich auf die Sensitivität und Spezifität der Tests auswirken. Hierzu gehören vor allen Dingen das Alter, das Geschlecht, *race* und das Körpergewicht (Hancock et al. 2009).

Der Normbereich des QRS-Voltage im Kindesalter ist durch eine große Breite gekennzeichnet, die sich aus stark fluktuierenden Einzelwerten ergibt. Die Amplituden haben mit zunehmendem Alter eine abnehmende Tendenz (Hancock et al. 2009). Allgemein wird empfohlen, die gebräuchlichen QRS-Voltage-Kriterien erst ab einem Alter von 35 bis 40 Jahren anzuwenden (Gertsch 2008; Macfarlane und Lawrie 1989) Das Alter wurde

neben dem BMI und Geschlecht in den Framingham adjustierten Cornell-Voltage-Index qua linearer Regression basierend auf einer Population von 3351 PatientInnen der Framingham-Studie miteinbezogen (Norman et al. 1993).

Das QRS-Voltage der Frauen ist durchschnittlich etwas niedriger als jenes der Männer. Dies gilt vor allen Dingen für die Brustwandableitung SV_3 (Simonson 1962). Der Unterschied bleibt nach Anpassung an Körpergewicht und der kardialen Masse bestehen. Deshalb wurde bei diversen Indices eine Anpassung an das Geschlecht vorgenommen (Casale et al. 1987; Casale et al. 1985; Norman und Levy 1995; Schillaci et al. 1994).

Eine weitere entscheidende Einflussgröße ist der BMI bzw. das Körpergewicht. Auf der Grundlage von echokardiographischen Untersuchungen wurde festgestellt, dass Adipositas eng mit einer erhöhten LVM und Prävalenz von LVH verknüpft ist (Lauer et al. 1992; Hense et al. 1998; Bella et al. 1998; Simone et al. 1994; London et al. 2001; Rodrigues et al. 2016b; Abächerli et al. 2009). Das QRS-Voltage des EKG's zeigte jedoch keine entsprechende Assoziation, was auf den isolierenden Effekt des Fettgewebes sowie die größere Distanz der Brustwand-Elektroden zum Herzen zurückzuführen ist (Okin et al. 2000; Abächerli et al. 2009). Insbesondere EKG-Kriterien, welche präkordiale Ableitungen beinhalteten, wiesen bei einem höheren BMI eine niedrigere Sensitivität auf (Okin et al. 2000; Levy et al. 1990b; Okin et al. 1995; Norman und Levy 1995). Dennoch erwies sich der Einfluss von Adipositas auf die diagnostische Aussagekraft in verschiedenen echokardiographischen Vergleichsstudien als nicht eindeutig (Rodrigues et al. 2016b).

Die BMI-Messung differenziert jedoch nicht zwischen Fett- und Magermasse. Um den isolierenden Effekt des Fettanteils aus der Analyse herauszulösen, könnte daher zur Neubewertung die Differenzierung zwischen Fett- und Magermasse sinnvoll sein. Eine Möglichkeit die Fettmasse zu beschreiben, ergibt sich aus der Bioimpedanz. Grundlage der Technologie ist die Messung des Gesamtwiderstandes des Körpers (Impedanz Z). Dieser setzt sich aus zwei Komponenten der *Reactance* und *Resistance* zusammen, die Bestimmung wird über die Messung des Phasenwinkels ermöglicht. Der Körper hat gemäß des 2-Kompartimentmodells zwei Anteile: die Fett- und die Magermasse. Das Körperfett besitzt eine spezifische Dichte und fungiert bei Anlage eines Wechselstroms als Isolator. Aus diesem Grund ist der Anteil von Fettmasse einem deutlich geringeren kapazitiven Widerstand unterworfen als die Magermasse (Muskulatur, Organe, Skelettsystem und ZNS), was eine Differenzierung der beiden Bestandteile gewährleistet. Sie errechnet sich

aus der Differenz zwischen Magermasse und Körpergewicht (Data Input GmbH 2005). Die Validierung der Technik erfolgte u.a. an der *Dual-energy X-ray absorptiometry* (DXA) und wurde in verschiedenen Studien mit gesunden Probanden als gute Alternative zur Einschätzung des Körperfetts befunden (Sun et al. 2005; Norgan 2005). Die Genauigkeit hängt jedoch von der Zusammensetzung des Körpers (*body composition*), - insbesondere dem Wassergehalt- sowie der Körpergröße (der Querschnittsfläche von Rumpf und Extremität) ab, weitere Determinanten sind Gewicht, Alter, Geschlecht und Ethnie. Die rechnergestützten Algorithmen der verschiedenen BIA-HerstellerInnen sind jedoch meist vertraulich und nicht publiziert, was eine definitive und objektive Aussage über die Validität der geheimen HerstellerInnen-spezifischen Gleichungen erschwert (Krachler et al. 2013).

1.3.3.4 Bildgebende Verfahren zur Bewertung der diagnostischen Güte der EKG-Kriterien

Die spezifischen EKG-Indices wurden hauptsächlich durch die *M-mode*- und zweidimensionale Echokardiographie (Casale et al. 1985; Schillaci et al. 1994; Okin et al. 1995; Norman et al. 1993) sowie durch Autopsiebefunde validiert (Casale et al. 1987). Die Echo-Messungen scheinen jedoch deutliche Nachteile gegenüber der CMRI-Messung zu zeigen, vor allem sind sie durch eine geringere Messgenauigkeit und eine starke UntersucherInnenabhängigkeit gekennzeichnet (Bottini et al. 1995; Myerson et al. 2002; Germain et al. 1992). Mit dem CMRI als diagnostisches Mittel zur Feststellung der LVM besteht nun die Möglichkeit die LVM präzise und im engen Zeitzusammenhang zur EKG-Aufnahme zu ermitteln und gilt inzwischen als nicht-invasiver Goldstandard zur Bestimmung der LVM (Pennell 2002). Es gibt jedoch nur wenige Studien, welche die CMRI-Messung als Vergleichsgegenstand einer Reliabilitätsanalyse für die spezifischen EKG-Indices verwandt haben (Jain et al. 2010; Buchner et al. 2009; Chrispin et al. 2014; Courand et al. 2015; Rodrigues et al. 2016a; Rodrigues et al. 2016b; Konno et al. 2016). Die PatientInnen rekrutierten sich aus Populationen mit verschiedenen Erkrankungen wie arterielle Hypertonie (Rodrigues et al. 2016b; Rodrigues et al. 2016a), hypertrophe Kardiomyopathie (Konno et al. 2016) und Aortenvitium (Buchner et al. 2009). Eine vergleichbare Analyse in einer Population von DialysepatientInnen konnte nach eingehender Literaturrecherche nicht gefunden werden.

1.4 Ziele

Im Hinblick auf die Bedeutung der LVH zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos bei Hämodialyse-PatientInnen ist das Ziel dieser Arbeit das Instrumentarium zur Messung der LVH zu verbessern. Wie in der Einleitung herausgearbeitet wurde, unterliegen die gängigen Methoden, welche in der klinischen Praxis sowie in klinischen Studien vornehmlich Anwendung finden (Echokardiographie und EKG) diversen Einschränkungen. Genannte Messverfahren sollen im Folgenden anhand des weitaus präziseren, jedoch nur wenig in der Praxis verfügbaren nichtinvasiven Goldstandards zur Messung der LVH - dem CMRI - auf ihre Messgenauigkeit hin geprüft werden. Zur Verbesserung der diagnostischen Präzision wird zum einen zur Errechnung der LVM mittels 2D geführter *M-mode*-Echokardiographie eine alternative Formel vorgeschlagen. Zum anderen werden für das EKG-Messverfahren zur Erhöhung der Sensitivität eine Kombination aus den herkömmlichen EKG-Indices und -Scores sowie eine an die Daten der Bioimpedanz angepasste LVH-Bestimmung vorgestellt.

2. Material und Methoden

2.1 MiREnDa-Studie

2.1.1 Studienverlauf und -design der MiREnDa-Studie

MiREnDa steht für *Mineralocorticoid Receptor Antagonists in End Stage Renal Disease* und lässt sich als eine prospektive, multizentrische, Placebo-kontrollierte, doppelblinde und randomisierte Phase-2-Interventionsstudie mit zwei Behandlungsarmen beschreiben. Sie untersuchte, welchen Effekt die tägliche Einnahme von 50 mg *Spironolactone* innerhalb von 40 Wochen auf die LVM(I) der Studienpopulation hat (primärer Endpunkt) (Hammer et al. 2014; Hammer et al. 2019). Der Studienverlauf ist in Abbildung 4 zusammengefasst. Die Studie wurde über das Register *clinical trials.gov* mit der Nummer NCT01691053 angemeldet sowie von den entsprechenden Ethikkommissionen genehmigt und gemäß den Richtlinien der *International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice* und der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Alle PatientInnen unterschrieben nach erfolgter Aufklärung und vor der Aufnahme in die Studie eine PatientInneneinwilligung (Hammer et al. 2014).

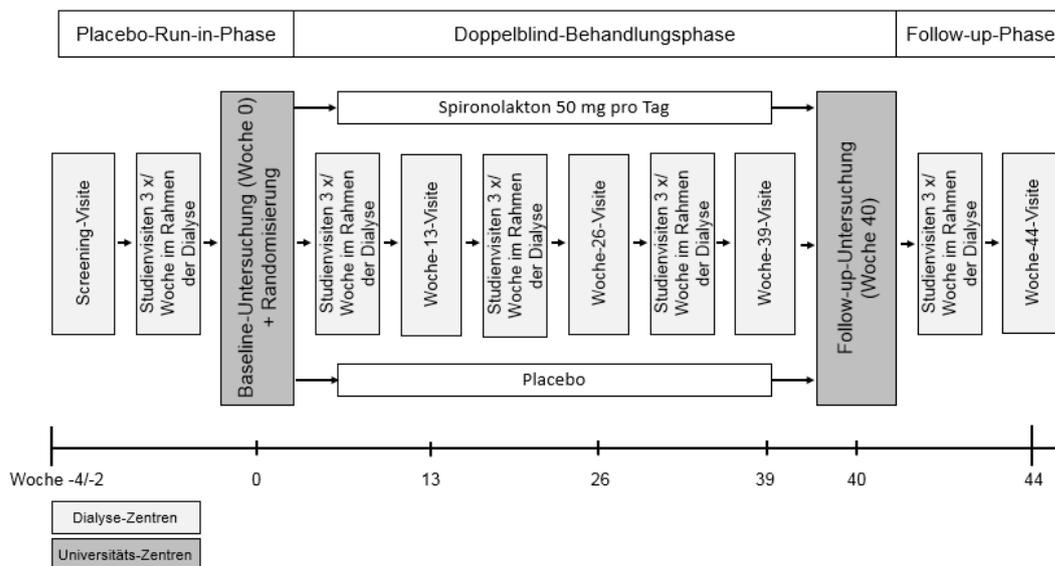


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Ablaufs der MiREnDa-Studie (Hammer et al. 2014). MiREnDa, *Mineralocorticoid Receptor Antagonists End Stage Renal Disease*.

Ein *Data and Safety Monitoring Board* gewährleistete den Datenschutz während der Studie. Die PatientInnen wurden mithilfe von 20 Dialysezentren rekrutiert. Die Gesamtstudiedauer belief sich auf 48 Wochen pro PatientIn. Diese setzte sich aus der Placebo-Run-in-Phase (2-4 Wochen), der Behandlungsphase (40 Wochen) und der Follow-up-Phase (4 Wochen) zusammen. In der Woche 0 erfolgte die Baseline- und am Tag 40 die Follow-up-Untersuchung. Die Daten wurden an drei verschiedenen Universitätszentren in Deutschland erhoben (Universitätsklinik Erlangen, Frankfurt und Würzburg). Die 1:1-Randomisierung in die zwei Studienarme der Behandlungsphase erfolgte unmittelbar nach der Baseline-Untersuchung an den Universitätskliniken. Der Sponsor der Studie war das Universitätsklinikum Würzburg. Das Zentrum für Klinische Studien am Universitätsklinikum Würzburg war für die Durchführung der Studie und alle statistischen Analysen verantwortlich. Alle Daten wurden verblindet erhoben und ausgewertet (Hammer et al. 2014).

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien der MiREnDa-Studie

Die PatientInnenpopulation rekrutierte sich aus chronischen Hämodialyse-PatientInnen. Die Präsenz von linksventrikulärer Hypertrophie war kein Einschlusskriterium.

Tabelle 5: Einschlusskriterien der MiREnDa-Studie

Einschlusskriterien
Alter mindestens 18 Jahre
Hämodialysebehandlung seit mindestens drei Monaten
Mindestens drei Dialysesitzungen pro Woche
Unterschriebene PatientInneneinwilligung

MiREnDa, Mineralocorticoid Receptor Antagonists End Stage Renal Disease;

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie sind in Tabelle 5 und Tabelle 6 zusammengefasst (Hammer et al. 2014; Hammer et al. 2019). Für die Analysen dieser Arbeit galten je nach Testung besondere Ein- und Ausschlusskriterien.

Tabelle 6: Ausschlusskriterien der MiREnDa-Studie

Ausschlusskriterien
Kontraindikationen für das CMRI
Behandlung mit Aldosteron-Antagonisten in den letzten 6 Monaten
Lebenserwartung < 12 Monate
Dreimaliges Auftreten einer Hyperkaliämie (Kalium > 6,5 mmol/L) in den letzten drei Monaten
Hochrisiko-Hyperkaliämie-PatientIn, wenn Kalium prädiälytisch > 6 mmol/L
Hypotonie (systolischer Blutdruck < 100 mmHg)
Geplante Nierentransplantation (während der Studienzeit)
Akute Erkrankung in den letzten vier Wochen
Frauen im gebärfähigen Alter ohne Kontrazeption, Schwangerschaft, Stillzeit
Allergie/ Überempfindlichkeit gegenüber Spironolacton
Fehlende Adhärenz in Bezug auf die Medikamenteneinnahme und Visiten

MiREnDa, *Mineralocorticoid Receptor Antagonists End Stage Renal Disease*; CMRI, Cardiac Magnetic Resonance Imaging; Echo, Echokardiographie; NYHA, *New York Heart Association*.

2.1.3 Endpunkte der MiREnDa-Studie

Der primäre Endpunkt war die mittels CMRI gemessene Veränderung des LVMI. Sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Sekundäre Endpunkte der MiREnDa-Studie

Sekundäre Endpunkte
Funktion und Geometrie des Herzens (CMRI, Echo)
Gefäßfunktion: Dehnbarkeit der Aorta (CMRI, Echo) und der Karotiden (Gefäß-Sonographie), 24-Std.-Pulswellengeschwindigkeit (Mobil-O-Graph [®] NG), flussvermittelte Dilatation der Arterien (Gefäß-Sonographie), Intima-media-Dicke der Karotiden (Gefäß-Sonographie)
Herzrhythmusstörungen (Ruhe-EKG, 24-Std.-EKG)
Belastungsfähigkeit: Stadien-Einteilung der Herzinsuffizienz nach NYHA, 6-Minuten-Gehtest
Bioimpedanz
Kardiale Biomarker (Entzündung und Fibrose)
Lebensqualität (KDQOL-SF36), Fragebogen zur Selbstbeurteilung von Angst- und Depressionssymptomen (HADS)
Anwendungssicherheit: prädiälytisches Kalium, Häufigkeit eines erhöhten Kaliums (Vordialyse-Kalium \geq 6,5 mmol/L)

MiREnDa, *Mineralocorticoid Receptor Antagonists End Stage Renal Disease*; CMRI, Cardiac Magnetic Resonance Imaging; Echo, Echokardiographie; NYHA, *New York Heart Association*.

Die MiREnDa-Studie untersuchte den Effekt von Spironolacton auf das kardiovaskuläre System sowie die Anwendungssicherheit des Medikaments im Hinblick auf die Kalium-steigernde Wirkung von Spironolacton.

2.2 Diagnostische Methoden

Die in dieser Studie verwendeten diagnostischen Methoden waren das CMRI, die Echokardiographie, das Ruhe-EKG und die Bioimpedanz.

2.2.1 Kardiale Magnetresonanztomographie

2.2.1.1 Protokoll der kardialen Magnetresonanztomographie

Die CMRI-Bildgebung zur Bewertung der kardialen Struktur und linksventrikulären Funktion wurde gemäß dem MiREnDa-Protokoll durchgeführt und je nach Zentrum unter Anwendung eines 1,5- oder 3,0- Tesla-MRT's. Aufgrund des multizentrischen Studienmodells kamen drei verschiedene Geräte mit unterschiedlichen Feldstärken zum Einsatz. Das Sequenzprotokoll zur Messung der LVM beinhaltete die *Steady State Free Precession (SSFP, balanced FFE, FIESTA, TrueFISP) Cine Scans* in der Kurzachsen-Orientierung mit EKG-Triggerung und Atemhaltetechnik (in Expiration). Kontrastmittel wurde nicht verwandt. Folgende Konfigurationen waren voreingestellt: Sichtfeld (*field of view*, FOV) = 320-380 mm (je nach PatientInnengröße), zeitliche Auflösung = < 50 ms, Schichtdicke = 8 mm, Schichtlücke (*Interslice Gap*) = 10 %, Flip-Winkel = 50-70°, Echozeit (TE) = die kürzeste, Repetitions-Zeit = die kürzeste und Pixelgröße (*pixel size*) = 1,4 mm x 1,4 mm.

Gemäß Protokoll wurden je eine vertikale Längsachsenaufnahme mit 2-Kammer-Blick und eine horizontale Längsachsenaufnahme mit 4-Kammer-Blick mit anschließender Kurzachsenaufnahme parallel zur AV-Klappenebene durchgeführt. Bei einer Schichtdicke von 8 mm entstanden auf diese Weise je nach Herzgröße 9-12 Kurzachsenschnitte zur Darstellung des linken Ventrikels. Weitere Aufnahmen beinhalteten 3 Kurzachsenaufnahmen mit 4-Kammerblick und 1 basale Kurzachsenaufnahme mit 3-Kammerblick.

2.2.1.2 Auswertung der linksventrikulären Morphologie und Funktion

Die Auswertung fand über das Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Würzburg statt und wurde von einem erfahrenen Radiologen mittels validierter Software (*cvi⁴²®*, *Circle Cardiovascular Imaging Inc., Canada*) durchgeführt. Zur Bestimmung der LVM und der LVEDV wurde die Software *Argus*

Function® and Argus 4D VF®, entwickelt und validiert von *Siemens Healthcare* (Erlangen, Germany), verwendet. Neben den für diese Arbeit relevanten Parametern wurden außerdem weitere die LV-Funktion beschreibende Parameter berechnet: die linksventrikuläre (LV) Ejektionsfraktion, das LV endsystolische Volumen, das Schlagvolumen (SV), das Herzzeitvolumen (HZV) und der kardiale Index. Die Bestimmung der LVM erfolgte planimetrisch. Die linksventrikulären Volumina wurden in der Enddiastole mittels Bestimmung der endo- und epikardialen Konturen definiert (Abbildung 5). Der Papillarmuskel wurde hierbei nicht dem Myokard des linken Ventrikels, sondern dem Volumen des LV Cavums (endokardiale Grenze) zugerechnet (Papavassiliu et al. 2005). Die Berechnung der linksventrikulären Volumina sowie LVM erfolgte gemäß der Simpson-Regel (siehe 1.3.1). Das Gesamtvolumen setzte sich hiernach aus den Einzelvolumina der aufgenommenen Schichten zusammen. Die Differenz des epi- und endokardialen Volumens ergab, multipliziert mit dem spezifischen Gewicht des Myokards (1,05 g/ml), die LVM.

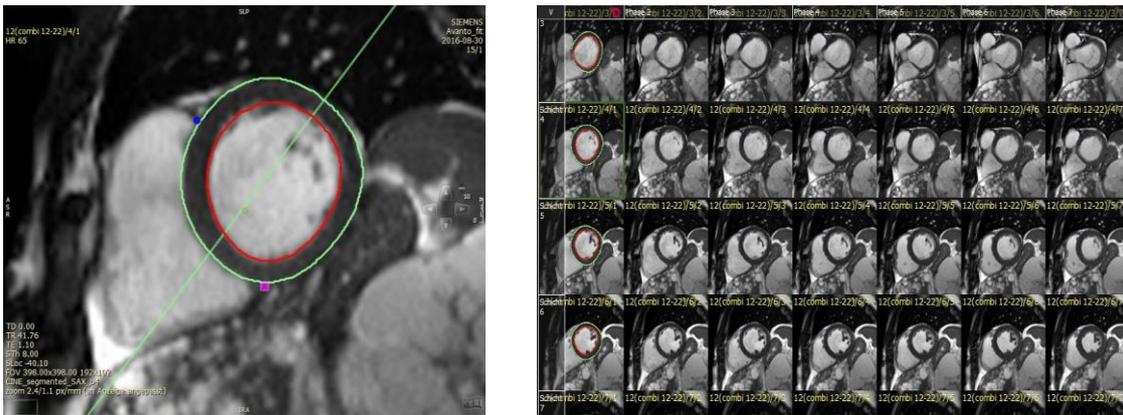


Abbildung 5: Messung der LVM mittels CMRI. Eine Schichtaufnahme mit eingezeichneten endo- und epikardialen Konturen (links). Ein Teilausschnitt aus einer Übersicht verschiedener Schichtaufnahmen (rechts).

2.2.1.3 Grenzwerte

In der vorliegenden Studie wurden die geschlechts- und altersspezifischen LVH-Grenzwerte von Yeon et al. verwendet (siehe Tabelle 8) (Yeon et al. 2015).

Tabelle 8: Geschlechts- und altersspezifische LVMI-Grenzwerte für die Diagnose LVH gemessen mittels CMRI

	männlich			weiblich		
	< 56	56-65	> 65	< 56	56-65	> 65
Alter [Jahre]	< 56	56-65	> 65	< 56	56-65	> 65
Grenzwerte [g/m ²]	80	79	79	62	60	61

LVMI, Linksventrikulärer Massenindex; LVH, Linksventrikulärer Massenindex; CMRI, *Cardiac Magnetic Resonance Imaging*.

2.2.2 Echokardiographie

2.2.2.1 Messung und Auswertung

Die Messungen wurden im Rahmen des multizentrischen Modells an drei verschiedenen Standorten mithilfe von drei vergleichbaren, jedoch unterschiedlichen Geräten vorgenommen. Die Messungen wurden von erfahrenen KardiologInnen geplant und durchgeführt. Die Untersuchungsmethode wurde gemäß der ASE-Leitlinie etabliert (Lang et al. 2005).

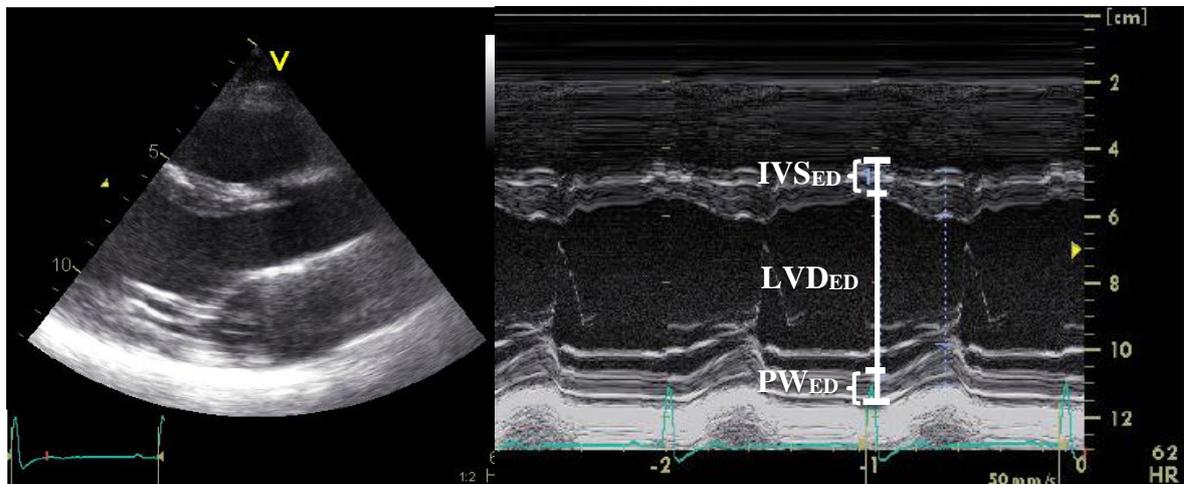


Abbildung 6: Messung der LVM mittels 2D geführter *M-mode*-Echokardiographie. Zweidimensionales, echokardiographisches Schnittbild (links) und *M-mode*-Aufnahme (rechts). Links wird im 2D-Modus der Ort der Messung eingestellt. In der *M-mode*-Darstellung rechts sind die spezifischen Parameter zur Berechnung der LVM eingezeichnet. Als Ausgangspunkt der Messung diente die linksventrikuläre Ausdehnung während der Enddiastole. Die mittlere Strecke beschreibt den linksventrikulären Durchmesser (LVD_{ED}), die obere und untere die Myokarddicke. Sie wurde septal (IVS_{ED}) und posterior (PW_{ED}) quantifiziert.

Für die Errechnung der LVM waren folgende Parameter erforderlich: die enddiastolische Septums- (IVS_{ED}) und Hinterwanddicke (PW_{ED}) sowie der enddiastolische Durchmesser des linken Ventrikels (LVD_{ED}) in der parasternalen langen Achse. Der Ort der Messung

wurde im zweidimensionalen Modus eingestellt. Die Messung des Zentrums des linken Ventrikels erfolgte im *M-mode* und senkrecht zur Längsachse. Die Parameter wurden in Höhe des Chorda-Mitralsegel-Übergangs gemessen. Die Spitzen der Mitralsegel mussten hierbei sichtbar sein (siehe Abbildung 6).

Die Methodik zur Bestimmung der Hypertrophie-Formen (konzentrische, exzentrische Hypertrophie) wurden den Empfehlungen der *American Society of Echocardiography* und der *European Association of Cardiovascular Imaging* entnommen (Lang et al. 2005; Lang et al. 2015).

2.2.2.2 Formeln zur Errechnung der linksventrikulären Masse

Die folgenden Formeln zur Berechnung der LVM stehen zur Verfügung:

$$LVM [g] = (1,04 \times \text{Myokardvolumen}) \times 0,8 + 0,6$$

$$\text{Myokardvolumen} = \frac{\{(LVD_{ED} + PW_{ED} + IVS_{ED})^3 - LVD_{ED}^3\}}{2,4 + LVD_{ED} + PW_{ED} + IVS_{ED}}$$

Formel 1: ASE-Methode nach Devereux et al. (Devereux et al. 1986; Lang et al. 2005). LVM, linksventrikuläre Masse; LVMI, linksventrikulärer Massenindex; LVD_{ED}, linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; PW_{ED}, enddiastolische, posterior Wanddicke; IVS_{ED}, interventrikuläre Septumdicke.

$$LVM [g] = 1,04 \times \left\{ \left[\frac{7,0}{(2,4 + LVD_{ED} + PW_{ED} + IVS_{ED})} \right]^3 \times LVD_{ED}^3 \right\}$$

Formel 2: Teichholz-Formel nach Teichholz et al. (Teichholz et al. 1976). LVM, linksventrikuläre Masse; LVMI, linksventrikulärer Massenindex; LVD_{ED}, linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; PW_{ED}, PW_{ED}, enddiastolische, posterior Wanddicke; IVS_{ED}, interventrikuläre Septumdicke

2.2.3 Indexierung der linksventrikulären Masse

Als Indexierung zur Berechnung des LVMI fungierte die Formel gemäß Mosteller (Mosteller 1987):

$$LVMI = \frac{LVM}{KOF}; \quad KOF [m^2] = \sqrt{\frac{\text{Körpergröße [cm]} \times \text{Gewicht [kg]}}{3600}}$$

Formel 3: Indexierung mittels Mosteller-Formel (Mosteller 1987). LVMI, linksventrikulärer Massenindex; LVM, linksventrikuläre Masse; KOF, Körperoberfläche)

2.2.4 Elektrokardiographie

Die Aufnahmen wurden mittels Standard-Ruhe-EKG mit 12 Ableitungen (Einthoven: I, II, III, Goldberger: aVR, aVL, aVF und Wilson: V1-V6) durchgeführt. Die Ableitungsgeschwindigkeit betrug 25 mm/s (Unizentrum Frankfurt) und 50 mm/s (Unizentren Würzburg und Erlangen). Alle PatientInnen mit einem ventrikulären Leitungsblock und/oder einem AV-Block II° oder III° wurden ausgeschlossen.

2.2.4.1 Messung des QRS-Voltage

Die Amplituden von Q, R (bzw. R') und S wurden, sofern es möglich war, in allen Ableitungen manuell ausgemessen. Hierfür wurde zunächst eine isoelektrische Linie als Verbindungstrecke zwischen den TP-Strecken gezeichnet. Ausgehend von dieser isoelektrischen Linie wurde das Voltage der oben genannten Amplituden gemessen. Die R- und S-Amplituden wurden in allen Ableitungen mit einer Genauigkeit von 0,25-0,5 mm (0,025-0,005 mV) gemessen.

2.2.4.2 Elektrokardiographie-Kriterien für linksventrikuläre Hypertrophie

Die Verwendeten EKG-Indices sind in Tabelle 9 zusammengefasst (siehe nächste Seite).

Tabelle 9: EKG-Indices zur Bestimmung der LVH

EKG- Index	Kriterium für LVH		Quelle
Sokolow-Lyon-Voltage-Index	$SV_1 + RV_5 / RV_6$	$\geq 3,5 \text{ mV}$	(Sokolow und Lyon 1949)
Sokolow-Lyon-Voltage-Produkt	$SV_1 + RV_5 / RV_6 \times \text{QRS-Dauer}$	$\geq 371.000 \mu\text{Vms}$	(Molloy et al. 1992; Okin et al. 1995)
Cornell-Voltage-Index	m: $RaVL + SV_3$	$> 2,8 \text{ mV}$	(Casale et al. 1985)
	w: $RaVL + SV_3$	$> 2,0 \text{ mV}$	
Cornell-Voltage-Produkt	$RaVL + SV_3 \times \text{QRS-Dauer}$	$\geq 243.600 \mu\text{Vms}$	(Molloy et al. 1992; Okin et al. 1995)
Framingham-adj. Cornell-Voltage-Index	m: $RaVL + SV_3 + 0,0174 \times (\text{Alter} - 49) + 0,191 \times (\text{BMI} - 26,5)$	$\geq 2,8 \text{ mV}$	(Norman et al. 1993)
	w: $RaVL + SV_3 + 0,0387 \times (\text{Alter} - 50) + 0,212 \times (\text{BMI} - 24,9)$	$\geq 2,0 \text{ mV}$	
Lewis-Index	$(RI + SIII) - (RIII + SI)$	$> 1,7 \text{ mV}$	(Lewis 1914)
Gubner-Ungerleider-Voltage-Index	$RI + SIII$	$> 2,2 \text{ mV}$	(Gubner und Ungerleider 1943)
Mc Phie-Index	$\max. RV_{1-6} + \max. SV_{1-6}^*$	$> 4,5 \text{ mV}$	(McPhie 1958)
Minnesota code 3.1	1. RV_5 / V_6 oder	$> 2,6 \text{ mV}$	(Blackburn 1969)
	2. $RI / II / III / aVF$ oder	$> 2,0 \text{ mV}$	
	3. aVL	$> 1,2 \text{ mV}$	
Summe aller 12 Ableitungen		$> 17,5 \text{ mV}$	(Siegel und Roberts 1982)
MESA-Index	m: $SV_1 + SV_2 + RV_5$	$\geq 4,1 \text{ mV}$	(Jain et al. 2010)
	w: $SV_1 + SV_2 + RV_5$	$\geq 3,7 \text{ mV}$	

LVH, linksventrikuläre Hypertrophie; m, männlich; w, weiblich; *max.(R/S)V, maximale Zacke Brustwandableitungen (V_{1-6}); MESA, *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*.

2.2.4.3 Elektrokardiographie-Scores für linksventrikuläre Hypertrophie

In dieser Analyse wurden folgende Scores verwendet: der Romhilt-Estes-, Perugia- und der Framingham-Score. Die Score-spezifischen Kriterien sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 10: EKG-Scores zur Bestimmung der LVH.

EKG-Score	Cut-off	Punkte	LVH-Kriterium	Quelle
Romhilt-Estes-Punkte-Score				
R/ S in einer EA oder S in V ₁ / V ₂ oder R in V ₅ /V ₆	≥ 2 mV ≥ 3 mV ≥ 3 mV	3	≥ 5 Punkte: definitive LVH ≥ 4 Punkte: wahrscheinliche LVH	(Romhilt und Estes 1968; Roman et al. 1987; Estes et al. 2015),
Spezifische ST-T-Veränderungen (LV strain pattern)*		3		
Digitalis		1		
Kein Digitalis		3		
linksatriale Veränderungen: P-terminale in V ₁ oder P- Dauer Sekunden	≥ 0,1 mV ≥ 40 ms	3		
Linksherzabweichung	≥ -30°	1		
QRS-Dauer	≥ 90 ms	1		
OUP in V ₅ /V ₆	≥ 50 ms	1		
Perugia-Score				
SV ₃ + RaVL Oder	m: > 2,4 mV w: > 2,0 mV		Score positiv, wenn mindestens 1 von 3 Kriterien zutreffend.	(Schillaci et al. 1994)
Spezifische ST-T-Veränderungen (LV strain pattern)* Oder				
Romhilt-Estes-Score	≥ 5 Punkte			
Framingham-Score				
Spezifische ST-T-Veränderung (LV strain pattern)* Plus			Score positiv, wenn LV strain pattern* plus 1, 2 oder 3 zutreffend.	(Levy et al. 1990b)
RI SIII oder SV ₁ / V ₂ + RV ₅ / V ₆ oder a) SV ₁₋₃ und b) RV ₄₋₆	≥ 2,5 mV ≥ 3,5 mV je ≥ 2,5 mV			

LVH, linksventrikuläre Hypertrophie, EA, Extremitätenableitung; *LV strain pattern ist definiert als ST-Segment und T-Welle, welche in entgegengesetzter Richtung zum QRS-Komplex in V5 oder V6 verläuft (Estes et al. 2015); OUP, Oberer Umschlagspunkt; m, männlich; w, weiblich.

2.2.4.4 Spezifische Kriterien der Scores

ST-T-Strecken-Veränderungen

ST-T-Strecken-Veränderungen werden auch als *LV strain pattern* bezeichnet. Diese beziehen sich ausschließlich auf die Ableitungen V5 und V6. Sie sind als ST-Strecke und T-Welle in umgekehrter Ausrichtung zum QRS-Komplex definiert (Estes et al. 2015).

Linksatriale Vergrößerung

Das Kriterium für eine linksatriale Vergrößerung war positiv, wenn:

der negative Anteil der P-Welle in V1 ≥ 40 ms

oder ≥ 1 mm bzw. $\geq 0,1$ mV

oder das Produkt aus beiden $\geq 0,04$ mm*ms war (Prisant 2001).

Oberer Umschlagpunkt

Der obere Umschlagpunkt (OUP) oder die *R peak time* war positiv, wenn in den Ableitungen V5 und V6 die Strecke > 50 ms war (Romhilt und Estes 1968). Der OUP ist definiert als Punkt der endgültigen Negativitätsbewegung. Gemessen wird die Zeit vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Punkt der größten Negativitätsbewegung (Klinge und Klinge 2011).

QRS-Dauer und QRS-Achsen-Abweichung

Die QRS-Dauer sowie die QRS-Achse wurden von der Software ermittelt und übernommen. In Zweifelsfällen wurde die QRS-Achse manuell bestimmt.

2.2.4.5 Ausschlusskriterium: Ventrikuläre Leitungsblöcke

Kompletter Rechtschenkelblock (RSB):

Es gelten die Empfehlungen des *American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society consensus* (Surawicz et al. 2009):

1. QRS-Breite ≥ 120 ms in V1 oder III
2. $R < R'$ mit der Konfiguration rsr' , rsR' oder rSR' in V1 oder V2
3. in den Ableitungen I und V6 ist S- (in ms) länger als die R-Zacke (in ms) oder die S-Zacke ist > 40 ms

4. Oberer Umschlagspunkt (OUP) bzw. *R peak time* in V5 und V6 ≤ 50 ms und in V1 > 50 ms.

Inkompletter RSB:

1. QRS-Breite ≥ 110 und < 120 ms in V1 oder III
2. siehe RSB

Die ersten drei Diagnosepunkte sind obligat. Bei dominanter R-Zacke in Ableitung V1 mit bzw. ohne Kerbung sollte zusätzlich Punkt 4 zutreffen.

Kompletter Linksschenkelblock (LSB):

Die Diagnose-Kriterien folgen den Empfehlungen des American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society consensus (Surawicz et al. 2009):

1. QRS-Breite $\geq 0,12$ s
2. Breite, ggf. gekerbte R-Zacke in den Ableitungen I, aVL, V5 und V6 oder RS-Konfiguration
3. Fehlen der Q-Zacke in den Ableitungen I, V5 und V6
4. OUP bzw. *R peak time* > 60 ms in den Ableitungen V5 und V6, in den Ableitungen V1-V3 normwertige OUP mit initial, kleinen R-Zacken
5. Diskordante ST-Strecken- oder T-Wellen-Veränderungen
6. Verschiebung der elektrischen Herzachse (nach rechts, links oder nach oben)

Linksanteriorer SB

1. QRS-Achse der frontalen Ableitungen zwischen -45° und -90°
2. qR-Morphologie in aVL
3. R-Zacke in aVL ≥ 45 ms
4. QRS-Zeit < 120 ms
5. Nebenkriterien (Klinge 2011):
 - a. Langsamer R-Zuwachs
 - b. R/S-Umschlagszone nach links verschoben
 - c. große S-Zacken durchgehend bis V6

Linksposteriorer SB

1. QRS-Achse der frontalen Ableitungen zwischen 90° und 180°
2. rS-Morphologie in III and aVF.

3. qR-Morphologie in I and aVL.
4. QRS-Zeit < 120 ms

2.2.5 Bioimpedanz

Das Gerät zur Messung der Bioimpedanz stammte von *Fresenius Medical Care Deutschland GmbH* und war eine Leihgabe der Universität Erlangen. Die Daten durften mit freundlicher Genehmigung der Universität Erlangen verwendet werden. Die Daten wurden mithilfe der Software *Fluid Management Tool Version 3.3.0.1637* analysiert.

2.2.6 Body-Mass-Index

Es wurden die BMI-Einteilung nach Maßgabe der WHO-Einstufung von 2000 verwandt siehe Tabelle 11) (WHO Technical Report 2000; Flegal et al. 2012; Jensen et al. 2014).

Tabelle 11: BMI-Einteilung der WHO von 2000 (WHO Technical Report 2000; Flegal et al. 2012; Jensen et al. 2014)

Einstufung	BMI
untergewichtig:	< 18,5 kg/m ²
normalgewichtig:	≥ 18,5 kg/m ² und < 25,0 kg/m ²
übergewichtig:	≥ 25,0 kg/m ²
prä-adipös:	≥ 25,0 kg/m ² und < 30,0 kg/m ²
adipös:	
<i>Adipositas Grad I</i>	≥ 30,0 kg/m ² und < 35,0 kg/m ²
<i>Adipositas Grad II</i>	≥ 35,0 kg/m ² und < 40,0 kg/m ²
<i>Adipositas Grad III</i>	≥ 40,0 kg/m ²

BMI, Body Mass Index.

2.3 Statistische Auswertung

2.3.1 Allgemeiner Teil

Die statistischen Analysen wurden anhand der Programme *SPSS Version 19.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)* und *Excel 2016 (Microsoft Corp., Redmond, USA)* realisiert.

PatientInnen, die nicht den Voraussetzungen der Messreihe entsprachen, wurden grafisch über den SPSS-Anomalie-Index und die Mahalanobis-Distanz ($p < 0,01$) identifiziert. Weitere Ausschlusskriterien werden in den jeweiligen Abschnitten formuliert. Die Datenanalyse war rein explorativ. Aufgrund dessen wurden für die Gesamtanalyse keine Tests für die Alphafehler-Kumulierung multipler Vergleiche angewandt. Die kontinuierlichen Daten wurden als Mittelwert \pm SD oder als Median (Quartile) ausgedrückt, die kategorialen Daten als Häufigkeiten (%). Die Annahme einer Normalverteilung wurde mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests ($p > 0,05$) ermittelt. Für die kontinuierlichen Daten kamen je nachdem parametrische oder nichtparametrische Testverfahren zum Einsatz. Wenn die Daten mit der Annahme einer Normalverteilung verträglich waren, kamen für verbundene Stichproben der gepaarte t-Test ($k = 2$) bzw. für unabhängige Stichproben der t-Test für unabhängige Stichproben ($k = 2$) sowie die einfaktorielle Varianzanalyse ($k > 2$) zur Anwendung. Bei verbundenen Stichproben wurden das Wilcoxon-sign. Rank-Testverfahren ($k = 2$) und für unabhängige Stichproben der Mann-Whitney-U- ($k = 2$) und der Kruskal-Wallis-Test ($k > 2$) verwendet. Die Verteilung kategorialer Messwerte wurde mittels χ^2 -Test ausgedrückt. Wenn die Bedingungen für den χ^2 -Test nicht erfüllt waren, wurde der exakte Test nach Fisher zur Hilfe genommen. Als signifikant galten die Daten, wenn der zweiseitige P-Wert $< 0,05$ war. Zur Einschätzung der diagnostischen Trennschärfe der verschiedenen Untersuchungsverfahren/Tests erfolgte eine ROC (englisch, *Receiver-Operating-Characteristic-Curve*)- AUC (englisch, *Area Under the Curve*)-Analyse. Hierfür wurde die Fläche unterhalb der Kurve berechnet (0,9-1,0 = exzellent, 0,89 - 0,80 = gut, 0,79 – 0,70 = moderat, 0,69 -0,60 schwach).

2.3.2 Echokardiographische Analyse

2.3.2.1 Differenz des linksventrikulären Massenindex und Bland-Altman plot

Der Grad und die Signifikanz der Korrelation wurde je nach Normalverteilungsannahme mittels Pearson- oder Spearman-Korrelation bestimmt. Die mittlere LVMI-Differenz zwischen CMRI- und Echokardiographie-Methode wurde mit der folgenden Formel berechnet:

$$\bar{\Delta} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (\text{Echo} - \text{CMRI})_i$$

Formel 4: Mittlere LVMI-Differenz zwischen CMRI- und Echokardiographie-Messung, $\bar{\Delta}$, Gesamt-LVMI-Differenz; n, Anzahl; CMRI, *Cardiac Magnetic Resonance Imaging*. LVMI, Linksventrikulärer Massenindex.

Die LVMI- Quartile wurden anhand der CMRI-Messung stratifiziert. Für die globale Testung wurde die einfaktorielle Varianzanalyse sowie für den paarweisen Vergleich der LVMI-Quartile wurde die Bonferroni-Korrektur verwandt. Die Übereinstimmung der beiden quantitativen Messverfahren CMRI und Echokardiographie (3 verschiedene Formeln) zur Messung des LVMI wurde mithilfe des Bland-Altman-Plots analysiert. Aus dem LVMI der jeweiligen Messmethode (Messungen der CMRI x_i und der echokardiographischen Methoden y_i ; ASE a_i und Teichholz t_i) wurde ein Mittelwert $(x_i + y_i)/2$ gebildet und gegen die Differenzen $(x_i - y_i)$ aufgetragen (Kwiecien et al. 2011; Bland und Altman 1986). Die Verzerrung der Messergebnisse (*bias*) wurde hierbei mithilfe der mittleren Differenz zwischen CMRI und Echokardiographie abgeschätzt. Ein konstantes Bias wurde mittels Regressionsgerade bestimmt. Unter der Voraussetzung eines konstanten Bias konnten die 95 %-Konfidenzintervalle für die Übereinstimmungsgrenzen der Messmethoden spezifiziert werden. Die entsprechende Signifikanz-Testung unterschiedlicher ROC- AUC-Ergebnisse zwischen den echokardiographischen Methoden wurde anhand der Methode von Hanley et al. 1983 durchgeführt (Hanley und McNeil 1983). Wenn $z \geq 1,96$ war, wurde die Nullhypothese $AUC_1=AUC_2$ mittels z-Test ab einem Signifikanz-Niveau von 0,05 abgelehnt bzw. die sogenannten wahren ROC-Bereiche (englisch, *true ROC areas*) wurde als signifikant unterschiedlich bezeichnet.

2.3.2.2 Grenzwerte des linksventrikulären Massenindex für die Teichholz-Formel

Zur Bestimmung von Grenzwerten für die Teichholz-Formel wurden mehrere Methoden verwandt. Der geschlechtsunspezifische Th-Grenzwert 1 wurde mithilfe des Youden-Index ermittelt. Bei diesem Verfahren wird die jeweilige Sensitivität und Spezifität für jeden Schwellenwert bestimmt und addiert. Anschließend wird der Punkt eruiert, an dem die Summe der beiden Kenngrößen den Maximalwert erreicht. Der Maximalwert wurde infolgedessen als Grenzwert 1 definiert. Weitere Grenzwerte (Th-Grenzwert 2) wurden anhand der LVMI-Differenz zwischen Goldstandard und Echokardiographie-Messung

ermittelt. Die Gesamt-LVMI-Differenz wurde gemäß Formel 5 auf die geschlechtsspezifischen CMRI-Grenzwerte aufaddiert (Yeon et al. 2015). Dieser Grenzwert wurde als Th-Grenzwert 2 bezeichnet.

$$M = 79 \frac{g}{m^2} + \Delta_{ges}$$

$$F = 61 \frac{g}{m^2} + \Delta_{ges}$$

Formel 5: Grenzwert 2 der Teichholz-Formel M, Männer; Δ_{ges} , Gesamt-LVMI-Differenz; F, Frauen; LVMI, Linksventrikulärer Massenindex.

2.3.3 EKG-Analyse

Die Validität der EKG-Indices und Scores wurde mittels Sensitivität, Spezifität, negativ und positiv prädiktivem Wert sowie Korrekturklassifikationsrate (englisch, *accuracy*) abgebildet. Der Grad der Übereinstimmung wurde mithilfe des McNemar-Tests (McNemar 1947) errechnet. Bei einem *p*-Wert von $< 0,05$ wurde die Nullhypothese abgelehnt und die LVH-Diagnose wurde als signifikant unterschiedlich definiert (bzgl. Nullhypothese (Weiß 2013)). Zur Berechnung der Zuverlässigkeit der Messungen wurde der Kappa-Koeffizient bzw. Cohen's Kappa verwandt (Bortz und Lienert 2008). Die Einteilung erfolgte nach Landis und Koch (Landis und Koch 1977).

Zur Adjustierung spezifischer EKG-Indices an die relative Fettmasse bzw. den adjustierten Fettmassenanteil und die LVH-Diagnose des CMRIs wurde eine Anpassung anhand des Modells der linearen Regression durchgeführt:

$$\text{Korrigierter EKG-Index}_i = \text{beta}_0 + \text{beta}_1 \times \text{Index}_i + \text{beta}_2 \times X_{FA}$$

Formel 6: Bioimpedanzanalyse-korrigierter EKG-Index. Beta_0 = Konstante; Beta_1 = Koeffizient (EKG – Index); Index_i = EKG – Index [mV]; Beta_2 = Koeffizient zur Korrektur des Fettmassenanteils; X_{FA} , Fettmassenanteil

Der Fettmassenanteil ergab sich aus der Bioimpedanz-Messung. Zudem wurde ein adjustierter Fettmassenanteil berechnet. Dieser setzte sich folgendermaßen zusammen:

$$\text{Adjustierter Fettmassenanteil}_M = (-0,29 + rFA)$$

$$\text{Adjustierter Fettmassenanteil}_F = (-0,19 + rFA)$$

Formel 7: Adjustierter Fettmassenanteil. M, Männer; F, Frauen; rFA, relativer Fettmassenanteil

Die jeweiligen Dezimalzahlen leiten sich vom BIA-Kompendium 2009 ab (Data Input GmbH 2005). Diese stellen Mittelwerte dar und wurden anhand großer PatientInnenpopulationen (Frauen: n= 29.573 und Männer: n= 2.226) ermittelt.

3. Ergebnisse

Die Analyse der Daten unterteilt sich in zwei Abschnitte. Der erste beinhaltet die rein explorative Datenanalyse der echokardiographischen (Abschnitt 3.1) und der zweite die der elektrokardiographischen Daten (Abschnitt 3.2). In beiden Abschnitten steht der Vergleich von verschiedenen Messmethoden im Mittelpunkt der Analyse. Der Vergleichsgegenstand war der LVMI bzw. die LVH. Als Goldstandard fungierte die CMRI-Messung.

Die erste Analyse (Abschnitt 3.1) zielte darauf ab, die Th-Formel der etablierten echokardiographischen Methode, ASE, zur Errechnung der LVM gegenüberzustellen und mögliche Vorteile der Th-Formel in der Gruppe der DialysepatientInnen herauszuarbeiten.

Die zweite Analyse (Abschnitt 3.2) untersuchte die Validität der am häufigsten angewandten EKG-Kriterien. Im Fokus stand die Betrachtung der Sensitivität der einzelnen Indices bzw. Scores. Konsekutiv wurde versucht die ermittelte Sensitivität durch spezifische Anpassungen zu verbessern, zum einen durch die Kombination verschiedener EKG-Kriterien und zum anderen qua Adjustierung der Messwerte an den mittels Bioimpedanz gemessenen Fettmassenanteil.

3.1 ASE- und Teichholz-Formel im Vergleich zum CMRI

3.1.1 Einleitung

In der echokardiographischen Analyse wurde vergleichend die diagnostische Güte der beiden echokardiographischen Formeln zur Errechnung der LVM (ASE und Teichholz) gegenübergestellt. Die weiteren Analysen fokussieren sich auf die Testung der Übereinstimmung der einzelnen Formeln mit der CMRI-Messung. Es wird die Nullhypothese angenommen, dass beide Formeln in gleicher Weise den LVMI bezogen auf die CMRI-Messung signifikant überschätzen sowie dass sie mit steigendem LVMI mit einer zunehmenden Überschätzung des LVMI einhergehen.

3.1.2 Demographische Daten

Es wurden für die Interventionsstudie MiREnDa mit zwei Untersuchungstagen 118 PatientInnen rekrutiert. 99 PatientInnen durchliefen die Baseline-Visite (Woche 0).

Tabelle 12: Baseline-Charakteristika der MiREnDa-Studienpopulation

	Alle PatientInnen (n=95)	CMRI-LVH - (n=53)	CMRI-LVH + (n=42)	P-Wert
Alter, Jahre	60,0 (50,0-71,0)	59,0 (49,5-68,0)	64 (51,0-72,0)	0,258
Männer, N (%)	72 (75,8 %)	43 (81,1 %)	29 (69,0 %)	0,172
Größe, m	1,72 (1,66-1,80)	1,72 (1,66-1,81)	1,72 (1,66- 1,79)	0,642
Gewicht, kg	79,0 (68,5-95,0)	86,0 (66,0-102,0)	74,6 (69,0-88,0)	0,066
BMI, kg/m²	26,3 (23,9-31,2)	27,9 (23,8-32,4)	25,4 (23,9-28,5)	0,119
KOF, m²	1,97 (1,79-2,16)	2,02 (1,77- 2,22)	1,90 (1,79- 2,10)	0,121
Komorbiditäten, n (%)				
Arterielle Hypertonie	86 (90,5)	48 (90,6)	38 (90,5)	1,000
KV Ereignisse	15 (15,8)	8 (15,1)	7 (16,7)	0,835
KHK	33 (34,7)	19 (35,8)	14 (33,3)	0,798
Herzinsuffizienz	5 (5,3)	3 (5,7)	2 (4,8)	1,000
Diabetes mellitus	28 (29,5)	13 (24,5)	15 (35,7)	0,235
Medikamente, N (%)				
Beta-Blocker	64 (67,4)	30 (56,6)	34 (81,0)	0,012
RAAS-Blockade	52 (54,7)	24 (45,3)	28 (66,7)	0,038
Diuretika	50 (52,6)	29 (54,7)	24 (45,3)	0,107
Calcium-Kanal-Blocker	44 (46,3)	21 (39,6)	23 (54,8)	0,142
Statine	29 (30,5)	16 (30,2)	13 (31,0)	0,936
Dialyse-Charakteristika				
Dialyse-Dauer, Monate	42,5 (16,8-79,0)	45,0 (17,0-69,0)	42,0 (16,0-85,0)	0,750
Arteriovenöse Fistel, N (%)	88 (92,6)	48 (90,6)	40 (95,2)	0,148

Die Daten sind im Median (Quartile) oder als Prävalenz (%) angegeben. MiREnDa, *Mineralocorticoid Receptor Antagonists End Stage Renal Disease*; CMRI, *Cardiac Magnetic Resonance Imaging*; LVH, linksventrikuläre Hypertrophie; BMI, *Body Mass Index*; KOF, Körperoberfläche; KV, kardiovaskulär; KHK, koronare Herzkrankheit; RAAS, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.

Die Analyse umfasste nach Ausschluss von 4 PatientInnen (Ausschluss von 3 PatientInnen wegen Unvollständigkeit des Datensatzes, bei einer/einem PatientIn entsprachen die Messergebnisse nicht den Voraussetzungen der Messreihe) insgesamt 95 Hämodialyse-PatientInnen (mittleres Alter 60 Jahre (50,0-71,0); 76 % Männer). Diese zeigten einen durchschnittlichen BMI von 26,3 kg/m². Die mittlere Dialysedauer der PatientInnen belief sich auf 42 (16,8-79,0) Monate, bei 92,5 % der Hämodialyse-PatientInnen lag eine arteriovenöse Fistel vor. Eine LVH zeigte sich bei 44 % der PatientInnen (69 % konzentrische und 31 % exzentrische Hypertrophie). Es ergab sich eine hohe Prävalenz an arterieller Hypertonie (90,5 %), eine Herzinsuffizienz lag hingegen nur selten vor (5,3 %). Die eingenommenen Medikamente waren unter anderem Beta-Blocker (67,4 %), Diuretika (54,7 %) und ACE-Hemmer/AT₁-Antagonisten (52,6 %). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Subgruppen LVH- und LVH+. Ausnahmen bildete die Einnahme von Beta-Blockern sowie bei ACE-Hemmer/AT₁-Antagonisten (siehe Tabelle 12).

3.1.3 Quantitativer Vergleich der Methoden Echokardiographie und CMRI in Bezug auf die Messung der linksventrikulären Masse

Die Parameter der Messungen der unterschiedlichen Messverfahren, Echokardiographie und CMRI, sind in Tabelle 13 zusammengefasst. Der LVMI betrug für die Referenzmethode, der CMRI-Messung, 74,2 (62,3-86,4) g/m². Der mithilfe von echokardiographischen Messungen berechnete LVMI wurde anhand von zwei Formeln, der ASE- sowie der Teichholz-Methode ermittelt. Hiernach betrug der LVMI für die ASE-Formel 94,4 (77,3-108,3) g/m² und die Teichholz Formel 91,7 (78,6-101,8) g/m². Somit errechnen beide echokardiographischen Formeln wesentlich höhere LVMI-Werte im Vergleich zum CMRI (p<0,001).

Tabelle 13: Mittelwerte der CMRI- sowie der echokardiographischen Parameter

	Gesamt	Keine LVH	LVH	P
CMRI-Parameter				
LV EDV [ml]	158,7 (126,1-190,4)	138,4 (113,0-160,1)	184,5 (160,8-217,1)	< 0,001
LVM [g]	146,6 (122,7-176,4)	134,1 (108,2-148,7)	158,7 (151,3-200,8)	< 0,001
LVMi [g/m ²]	74,2 (62,3-86,4)	66,9 (59,0-73,6)	87,5 (81,3-100,4)	< 0,001
Echokardiographische Parameter				
LVD _{ED} , mm	46 (43,0-52,0)	45 (41,5-49,0)	48 (44-53,3)	0,006
PW _{ED} , mm	11,0 (10,0-11,0)	10,0 (9,0-11,0)	11,0 (10,0-12,0)	<0,001
IVS _{ED} , mm	11,0 (10,0-12,0)	10,0 (10,0-11,5)	12,0 (11,0-12,0)	<0,001
LVM (ASE), g	181,2 (153,2-213,9)	164,5 (135,4-197,3)	206,7 (174,7-237,3)	<0,001
LVMi (ASE), g/m ²	94,4 (77,3-108,3)	82,6 (66,6-99,9)	104,2 (92,6-122,5)	<0,001
LVM (Th), g	178,7 (156,7-195,2)	165,4 (146,9-184,8)	186,3 (174,8-219,0)	<0,001
LVMi (Th), g/m ²	91,7 (78,6-101,8)	83,0 (71,4-94,3)	100,9 (89,9,112,2)	<0,001

Die Daten sind im Median (Quartile) angegeben. CMRI, *Cardiac Magnetic Resonance Imaging*; LVH, linksventrikuläre Hypertrophie; LV EDV, Linksventrikuläres Enddiastolisches Volumen; LVM, Linksventrikuläre Masse; LVMi, Linksventrikulärer Massenindex; LVD_{ED}, Linksventrikulärer Enddiastolischer Durchmesser; PW_{ED}, Enddiastolische, Posteriore Wanddicke; IVS_{ED}, Interventrikuläre Septumdicke; ASE, *American Society of Echocardiography*; Th, Teichholz.

3.1.3.1 Korrelationsanalyse

Unter Betrachtung der Gesamtpopulation ergab sich zwischen dem LVMi der echokardiographischen Formeln und der CMRI-Messung eine moderate Korrelation ($> 0,5$), während sich mit der Aufteilung der Gesamtpopulation in die Gruppen LVH-/LVH+ ein augenscheinlicher Signifikanzverlust präsentierte (0,24-0,38). Namentlich zeigte sich in der Gruppe mit PatientInnen, die keine LVH aufwiesen, eher eine mittlere und in der Gruppe mit LVH-PatientInnen sogar eine nur schwache bis mittlere Effektstärke (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Korrelationskoeffizient zwischen dem LVMI der echokardiographischen Formeln (ASE, Teichholz) und der CMRI-Messung

	ASE	Teichholz
Alle PatientInnen	0,57***	0,53***
LVH -	0,38**	0,30*
LVH +	0,30	0,24

Signifikanzniveau der Korrelationsanalyse: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. LVMI, Linksventrikulärer Massenindex; ASE, *American Society of Echocardiography*; CMRI, *Cardiac Magnetic Resonance Imaging*; LVH, linksventrikuläre Hypertrophie.

3.1.3.2 Differenz des linksventrikulären Massenindex

Die Unterschiede der mittleren Differenz ($\bar{\Delta}$ LVMI) zwischen den Ergebnissen der echokardiographischen Formeln und CMRI-Messung sind in Tabelle 15 aufgeführt. Die hohe Standardabweichung sprach für eine große Abweichung der Stichprobenwerte vom Mittelwert und damit für eine breite Streuung der Einzelmessungen. Mit dem Vergleich der Differenzen war es möglich die mittlere Distanz der beiden echokardiographischen Formeln vom CMRI-Messverfahren als Maß der jeweiligen Überschätzung zu quantifizieren. Beide Formeln (ASE, Teichholz) überschätzten den LVMI im Vergleich zur CMRI-Messung signifikant ($\bar{\Delta}$ LVMI: ASE-CMRI $19,5 \pm 20,1 \text{ g/m}^2$, $p < 0,001$; Th-CMRI $15,9 \pm 16,4 \text{ g/m}^2$, $p < 0,001$). Das Ausmaß der Überschätzung des LVMI durch die ASE-Formel war im Vergleich zur Teichholz-Formel in der Gesamtpopulation sowie in der Gruppe LVH+ signifikant höher. Vergleicht man die Gruppen LVH-/LVH+ ergab sich jedoch sowohl für die ASE- als auch für die Teichholz-Formel kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen LVH-/LVH+ (siehe auch Abbildung 7).

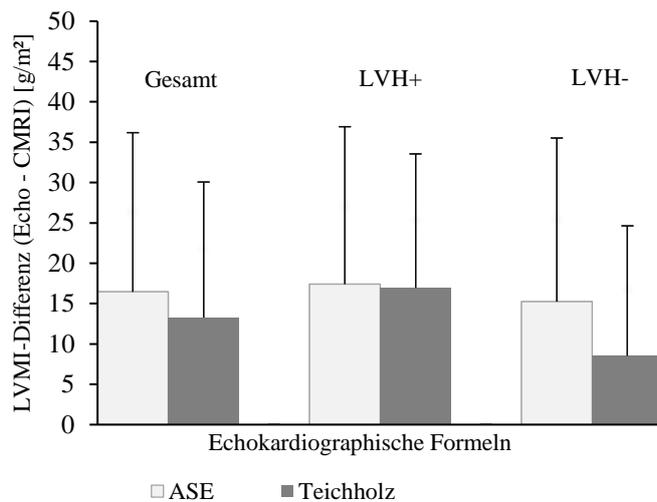


Abbildung 7: Einteilung der LVMI-Differenz zwischen der ASE- bzw. Th-Methode und der CMRI-Messung in Gesamtpopulation, LVH- und LVH+ \pm Standardabweichung (ASE-CMRI hellgrau, Teichholz-CMRI dunkelgrau). Gesamtpopulation (links), LVH+ (mit LVH) (Mitte) und LVH- (ohne LVH) (rechts). LVMI, linksventrikulärer Massenindex; Echo, Echokardiographische Methode; CMRI, *Cardiac Magnetic Resonance Imaging*; LVH, linksventrikuläre Hypertrophie; ASE, *American Society of Echocardiography*; Th, Teichholz.

Die weitere Stratifizierung in LVMI-Quartile zeigte für die Teichholz-Formel im Vergleich zur ASE-Formel signifikant niedrigere $\bar{\Delta}$ LVMI in den beiden oberen LVMI-Quartilen (3. und 4. Quartil), wohingegen sich für die ASE-Formel eine signifikant niedrigere $\bar{\Delta}$ LVMI im ersten Quartil ergab (siehe auch Abbildung 8).

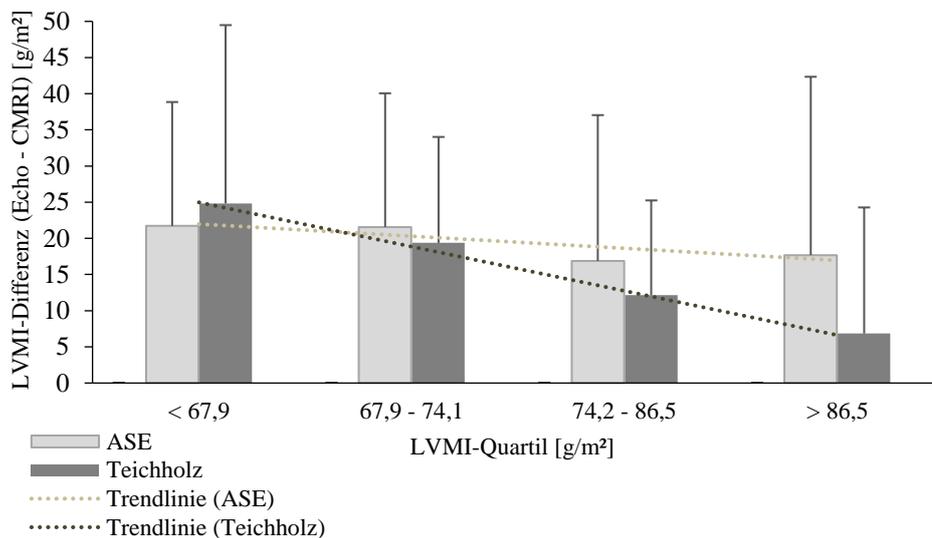


Abbildung 8: Die LVMI-Differenz zwischen der ASE- bzw. Th-Methode und der CMRI-Messung eingeteilt in Quartilen \pm Standardabweichung. LVMI, linksventrikulärer Massenindex; Echo, Echokardiographische Methode; CMRI, *Cardiac Magnetic Resonance Imaging*; ASE, *American Society of Echocardiography*; Th, Teichholz.

Betrachtet man die Quartil-übergreifende Dynamik der $\bar{\Delta}$ LVMI, erkennt man eine signifikante Abnahme der Überschätzung mit zunehmendem LVMI-Quartil (1. Quartil, $24,8 \pm 15,0$ g/m²; 2. Quartil, $19,4 \pm 14,7$ g/m²; 3. Quartil, $12,1 \pm 13,1$ g/m²; 4. Quartil, $6,8 \pm 17,4$ g/m²; $p < 0,001$). Demgegenüber ließ sich für die ASE-Formel kein signifikanter Unterschied der $\bar{\Delta}$ LVMI zwischen den Quartilsgruppen beobachten.

Tabelle 15: Mittlere LVMI-Differenz zwischen den echokardiographischen Formeln (ASE, Teichholz) und der CMRI stratifiziert in LVH-/LVH+ sowie LVMI-Quartile

	Δ LVMI, g/m ² (ASE-CMRI)	Δ LVMI, g/m ² (Teichholz-CMRI)	P-Wert
Gesamtpopulation (n=95)	19,5±20,1***	15,9±16,4***	<0,001
LVH – vs. LVH +			
LVH – (n=53)	18,6±18,0***	18,5±15,0***	0,93
LVH + (n=42)	20,6±22,6***	12,6±17,5***	<0,001
LVH – vs. LVH +	p=0,645	p=0,077	
LVMI-Quartile			
LVMI Q1 (< 67,9 g/m²)	21,7±17,1***	24,8±15,0***	0,030
LVMI Q2 (67,9-74,1 g/m²)	21,6±18,5***	19,4±14,7***	0,146
LVMI Q3 (74,2-86,5 g/m²)	16,9±20,2***	12,1±13,1***	<0,050
LVMI Q4 (>86,5 g/m²)	17,7±24,7**	6,8±17,4	<0,001
Quartil-Gesamtvergleich	p =0,772	p<0,001	

Mittelwert \pm SD, Standardabweichung. Der p -Wert zur Beurteilung eines signifikanten Unterschieds zwischen den echokardiographischen Formeln ist in der rechten Spalte angegeben, die Signifikanz der Differenz zwischen der echokardiographischen und CMRI-Messung ist wie folgt definiert: *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, und * $p < 0,005$. Der p -Wert des Quartil-Gesamtvergleichs wurde mittels einfaktorieller Varianzanalyse berechnet und ist in der letzten Zeile angegeben. LVMI, Linksventrikulärer Massenindex; ASE, *American Society of Echocardiography*; CMRI, *Cardiac Magnetic Resonance Imaging*; LVH, Linksventrikuläre Hypertrophie; Q, Quartil.

Die abnehmende Überschätzung $\bar{\Delta}$ LVMI durch die Teichholz-Formel mit zunehmenden LVMI-Quartil präsentierte sich sowohl in der globalen Testung mittels einfaktorieller Varianzanalyse ($p < 0,001$) als auch überwiegend in der multiplen Testung der Einzelergebnisse - der Bonferroni-Korrektur - als signifikant (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Multipler Test zwischen den in CMRI-LVMI-Quartilen stratifizierten mittleren LVMI-Differenzen mittels Bonferroni-Korrektur

LVMI-Gruppe (Quartile)	< 25. P.	25.-50. P.	50.-75. P.	> 75 P.
< 25. P. (n = 24)		$p = 1,000$	$p = 0,027$	$p = 0,001$
25.-50. P. (n = 24)	$p = 1,000$		$p = 0,604$	$p = 0,033$
50.-75. P. (n = 24)	$p = 0,027$	$p = 0,604$		$p = 1,000$
> 75. P. (n = 23)	$p = 0,001$	$p = 0,033$	$p = 1,000$	

CMRI, *Cardiac Magnetic Resonance Imaging*; LVMI, Linksventrikulärer Massenindex; P., Perzentile.

Diese Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass bei DialysepatientInnen mit zunehmendem LVMI die Teichholz-Formel im Mittel näher an der CMRI-Messung lag als die empfohlene ASE-Formel.

3.1.3.3 Bland-Altman-Plot

Die beiden quantitativen Messverfahren - CMRI und die jeweiligen echokardiographischen Formeln zur Errechnung des LVMI - wurden mittels Bland-Altman-Analyse auf ihre Übereinstimmung geprüft. Zur grafischen Darstellung der annähernden Übereinstimmung wurde ein Bland-Altman-Plot erstellt (siehe Abbildung 9). Der Mittelwert der Differenzen zwischen Echokardiographie- und CMRI-Messung ($n = 95$) lagen für die ASE-Formel bei $M_{ASE} = 19,5 \pm 20,1$ [g/m²] bzw. die Th-Formel bei $M_{Th} = 15,9 \pm 16,4$ [g/m²] was sowohl eine schlechte Übereinstimmung sowie eine systematische Überschätzung der Messmethoden anzeigte. Für die ASE-Formel ließ sich eine erhöhte Variabilität der Differenzen bei zunehmender Größenordnung der Messwerte feststellen und es ergab sich ein echter linearer Zusammenhang zwischen CMRI-Messwert und ASE-Formel (ASE: $\beta = 0,43$, $t(93) = 4,72$, $p < 0,001$). Die Nullhypothese, dass die Formel einen konstanten Bias-Wert δ besitzt (CMRI-Wert = Echo-Wert + δ), musste daher abgelehnt werden. Für die Th-Formel hingegen konnte ein konstantes Bias angenommen werden ($\beta = 0,01$, $t(93) = 0,07$, $p = 0,947$). Das *limit of agreement* für die obere und untere Übereinstimmungsgrenze der Teichholz-Formel lag bei -19,7 bis 46,2 g/m².

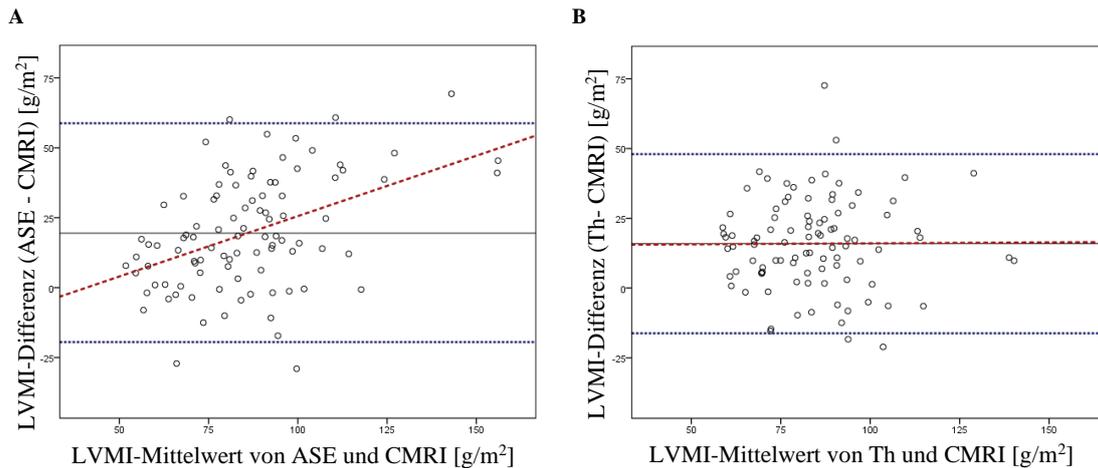


Abbildung 9: Bland-Altman-Plot für die ASE- und Th-Formel im Vergleich. In (A) ist der Bland-Altman-Plot für die ASE- und in (B) für die Th-Formel dargestellt. Die horizontalen, gestrichelten blauen Linien beschreiben die Konfidenzintervalle ($\pm 1,96 \times$ Mittelwert der Differenz zwischen den Messwerten der jeweiligen Echokardiographie Formeln und der CMRI-Messung), die mittlere schwarze Linie kennzeichnet den Mittelwert aller Differenzen des LVMI sowie die gestrichelte, rotbraune Linie die Gerade des Regressionskoeffizienten B (Gerade mit nicht-standardisierten Koeffizienten: $y = B \cdot x + \text{Konstante}$). LVMI, Linksventrikulärer Massenindex; CMRI, *Cardiac Magnetic Resonance Imaging*; ASE, *American Society of Echocardiography*; Th, Teichholz.

Mithilfe von größer angelegten Studien wäre es möglich eine einfache Adjustierung der Teichholz-Formel vorzunehmen, indem man eine Konstante einführen würde, welche die mittlere Differenz von dem mit der Th-Formel errechneten LVMI subtrahiert (siehe Th-Grenzwert 2).

3.1.4 Diagnostische Güte der beiden echokardiographischen Formeln

Die diagnostische Güte konnte mittels ROC-AUC-Analyse für beide Formeln - ASE und Th - als gut quantifiziert werden ($\geq 0,80$) (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: ROC-AUC-Ergebnis für die ASE- und die Th-Formel

Echokardiographische Formel	ROC-AUC (95 % KI)
ASE	0,808 (0,723-0,892)
Th	0,819 (0,737-0,901)

ROC-AUC, *Receiver Operator Curve – Area Under Curve*; KI, Konfidenzintervall; ASE, *American Society of Echocardiography*; Th, Teichholz.

Die Th-Formel erreichte ein numerisch, allerdings nicht signifikant besseres Ergebnis (Th: 0,819 [0,737-0,901] gegenüber ASE: 0,808 [0,723-0,892], $z=0,008$).

3.1.5 Teichholz-Grenzwerte

Der nicht-geschlechtsspezifische Grenzwert 1 für die Th-Formel, berechnet mittels Youden-Index, betrug 83,5 g/m². Unter Verwendung dieses Grenzwertes betrug die Prävalenz der LVH 68,4% (siehe Tabelle 18). Auf der Grundlage der Annahme eines konstanten Bias der Th-Formel kann ein weiterer Grenzwert berechnet werden, der als Grenzwert 2 in Tabelle 18 aufgeführt wurde.

Tabelle 18: Grenzwerte für die Th-Formel

Grenzwerte für die Th-Formel	
Grenzwert 1 [g/m ²]:	Grenzwert 2 [g/m ²]:
83,5	m: 94,4
	w: 76,4

Grenzwert 1 mittels Youden-Index errechnet, Grenzwert 2 (siehe Formel 5). Th, Teichholz-Formel; männlich; w, weiblich.

3.2 Übereinstimmung der Diagnose linksventrikuläre Hypertrophie zwischen EKG und CMRI

3.2.1 Diagnostische Güte der Diagnose linksventrikuläre Hypertrophie basierend auf EKG-Kriterien

3.2.1.1 Demographische Daten

Grundlage für diese Analyse waren 96 PatientInnen. Alle PatientInnen absolvierten eine CMRI-Untersuchung. Bei 11 PatientInnen erfolgte eine CMRI-Untersuchung jedoch keine Aufzeichnung eines Ruhe-EKG's. 20 PatientInnen mussten aufgrund eines ventrikulären Schenkelblocks ausgeschlossen werden, so dass 65 Hämodialyse-PatientInnen für die Analyse verblieben (Männer: 76,9 %, Alter: 60,1 ± 11,8 Jahre, BMI: 27,7 ± 5,4 kg/m², LVMI_{CMRI} = 74,8 ± 16,0 g/m²). Die Diagnose einer LVH mittels CMRI konnte bei 44,6 % (*n* = 29) gestellt werden. Ein Übergewicht (> 24,9 kg/m²) wurde bei 58,5 % (*n* = 38) der PatientInnen festgestellt und eine Adipositas (≥ 30,8 kg/m²) bei 30,8 % (*n* = 20).

3.2.1.2 Diagnose linksventrikuläre Hypertrophie mittels EKG-Kriterien

Entsprechend der klassischen EKG-Indices oder -Scores ergab sich eine LVH-Prävalenz von 6,2 – 40,0 %, während die durch das CMRI bestimmte Prävalenz bei 44,6 % lag.

Tabelle 19: LVH-Diagnose mittels EKG-Indices und Scores

Klassische Indices und Scores	PRÄ [%]	ROC-AUC (95 % KI)	Spez [%]	Sens [%]	NPV [%]	PPV [%]	KKR [%]	p-Wert
Kriterien: nur Brustwandableitungen								
Sokolow-Lyon-Voltage-Index	12,3	0,61 (0,47-0,75)	91,7	17,2	57,9	62,5	59,4	<0,001
Mc Phie-Index	6,2	0,70 (0,58-0,83)	100	13,8	59,0	100	61,5	<0,001
MESA-Index	27,7	0,61 (0,46-0,75)	77,8	34,4	59,6	55,6	58,5	0,026
Kriterien: Brustwand- und Extremitätenableitungen								
Cornell-Voltage-Index	9,2	0,71 (0,58-0,84)	100	20,7	61,0	100	64,6	<0,001
FaCV	40,0	0,57 (0,43-0,72)	66,7	48,3	61,5	53,8	58,5	0,351
Summe aller 12 Ableitungen	18,5	0,68 (0,55-0,81)	88,9	27,6	60,4	66,7	61,5	<0,001
Kriterien: nur Extremitätenableitungen								
Lewis-Index	12,3	0,55 (0,41-0,70)	94,4	20,7	59,6	75,0	61,5	<0,001
Gubner-Ungerleider	4,6	0,58 (0,43-0,72)	100	10,3	58,1	100	60,0	<0,001
Indices mit QRS-Dauer								
Sokolow-Lyon-Voltage-Produkt	7,7	0,67 (0,53-0,80)	97,2	13,8	58,3	80,0	60,0	<0,001
Cornell-Voltage-Produkt	10,8	0,73 (0,60-0,86)	97,2	20,7	60,3	85,7	63,1	<0,001
Scores								
Romhilt-Estes-Score:	-	0,66 (0,53-0,81)	-	-	-	-	-	-
Romhilt-Estes-Score \geq 5 Punkte	13,8	-	97,2	27,6	62,5	88,9	66,2	<0,001
Romhilt-Estes-Score \geq 4 Punkte	23,1	-	91,7	41,4	66,0	80,0	69,2	0,001
Minnesota code 3.1	9,2	-	97,2	17,2	59,3	83,3	61,5	<0,001
Perugia-Score	18,5	-	91,7	31,0	62,3	75,0	64,6	0,001
Framingham-Score	9,2	-	94,4	13,8	57,6	66,7	58,5	<0,001

Der P-Wert wurde mittels McNemar-Test bestimmt. LVH, Linksventrikuläre Hypertrophie; PRÄ, Prävalenz; ROC-AUC, Receiver Operator Curve-Area Under Curve; KI, Konfidenzintervall; Sens, Sensitivität; Spez, Spezifität; NPV, Negativ Prädiktiver Wert; PPV, Positiv Prädiktiver Wert; KKR, Korrektclassifikationsrate (*accuracy*); MESA, *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*; FaCV, Framingham-adjustiertes-Cornell-Voltage.

Alle klassischen EKG-Indices und -Scores zeigten eine niedrige Sensitivität (zwischen 10,3 und 48,3%) und eine hohe Spezifität (zwischen 66,7 und 100,0%) an. Die Spezifität war für alle etablierten EKG-Kriterien höher als die Sensitivität. Die höchste Sensitivität ergab sich für den Framingham-adjustierte Cornell-Voltage-Index (FaCV) (48,3%) und den Romhilt-Estes-Score ≥ 4 (41,4%). Die höchste Spezifität zeigte sich für den Gubner-Ungerleider-, Mc Phie- und Cornell-Voltage-Index (100 %) und die höchste Korrektklassifikationsrate (*accuracy*) für den Romhilt-Estes-Score ≥ 4 (69,2 %). Das Cornell-Voltage-Produkt schnitt am besten bei der ROC-AUC-Analyse ab (0,73, 95. KI: 0,60-0,86). Der McNemar-Test ergab für die meisten Indices und Scores einen signifikanten Unterschied zur CMRI-Diagnose ($p < 0,05$). Eine Ausnahme bildete hier der Framingham-adjustierte Cornell-Voltage-Index ($p 0,351$). Die Kenngrößen und Ergebnisse aller klassischen EKG-Indices und Scores sind in Tabelle 19 zusammengefasst.

3.2.1.3 Kombination der EKG-Kriterien

In diesem Abschnitt wurde die Diagnose einer LVH mittels verschiedener EKG-Kriterien-Kombinationen gestellt. Eine LVH wurde diagnostiziert, sobald sich ein klassischer EKG-Index oder -Score einer festgelegten EKG-Kriterien-Kombination positiv zeigte. Eine Auswahl verschiedener Kombinationen ist in Tabelle 20 aufgeführt. Die EKG-Kombinationen „spezifische Tests“ und „sensitive Tests“ leiteten sich aus den Werten der vorherigen Analyse ab (siehe 3.2.1.2). Als spezifisch galt der Tests bei einer Spezifität $> 90,0$, als „sensitiv“ mit einer Sensitivität $> 25,0$. Die „kumulierte Diagnose“ beinhaltete alle in Abschnitt 2.2.4.2 und 2.2.4.3 verwendeten EKG-Kriterien. Die höchste Sensitivität lieferten die „kumulierte Diagnose“ sowie die „kumulierte Diagnose ohne FaCV“ mit 75,9 % und 72,4 % (siehe Tabelle 20). Die beste Korrektklassifikationsrate (*accuracy*) zeigte die Kombination „spezifische Tests“ mit einer erhaltenen Spezifität von 80,6 % bei einer Sensitivität von 58,6 %. Die beste Übereinstimmung ergab die Kombination „spezifische Tests“ mit einem κ von 0,398. Es kann festgehalten werden, dass die Kombination der EKG-Indices und Scores zu einer besseren Sensitivität führte, jedoch bei intendierter Zunahme der Sensitivität mit einer gleichzeitigen Abnahme der Spezifität einherging. Eine Auswahl verschiedener Kombinationen ist in Tabelle 20 zusammengefasst.

Tabelle 20: LVH-Diagnose durch die Kombination verschiedener EKG-Kriterien

Kombinationen klassischer Indices und Scores	PRÄ [%]	ROC-AUC (95 % KI)	Spez [%]	Sens [%]	NPV [%]	PPV [%]	KKR [%]	κ
Kumulierte Diagnose	64,6	-	44,4	75,9	69,6	52,4	58,5	0,195
Kumulierte Diagnose ohne FaCV	56,9	-	62,1	72,2	70,3	64,3	67,7	0,344
Spezifische Tests ^{SP}	36,9	-	80,6	58,6	70,7	70,8	70,7	0,398
Sensitive Tests ^{Sen}	61,5	-	44,4	72,4	66,7	51,2	56,7	0,189
FMS	58,5	-	47,2	65,5	63,0	50,0	55,3	0,124
ML	33,8	-	80,1	48,3	65,1	63,6	64,6	0,267
MLR4	38,5	-	75,0	55,2	67,5	64,0	66,2	0,306
SL	23,1	-	86,1	34,5	62,0	66,7	63,1	0,216
SLR4	33,8	-	80,6	51,7	67,4	68,2	67,7	0,331
SLC-P	27,7	-	86,1	44,8	66,0	72,2	67,7	0,321

Kombinationen der EKG-Kriterien: Kumulierte Diagnose, hier wurden alle positiven LVH-Diagnosen der aufgelisteten EKG-Indices und Scores in einem Parameter zusammengeführt; ^{SP} alle Tests mit einer Spezifität > 90,0; ^{Sen} alle Tests mit einer Sensitivität > 25,0; **FMS**, Framingham-adjustiertes-Cornell-Voltage, MESA-Index und Summe aller 12 Ableitungen; **ML**, MESA- und Lewis-Index; **MLR4**, MESA-, Lewis-Index und Romhilt-Estes-Score ≥ 4 ; **SL**, Sokolow- und Lewis-Index; **SLR4**, Sokolow-, Lewis-Index und Romhilt-Estes-Score ≥ 4 ; **SLC-P**, Sokolow-, Lewis-Index und Cornell-Voltage-Produkt.

LVH, Linksventrikuläre Hypertrophie; PRÄ, Prävalenz; ROC-AUC, *Receiver Operator Curve-Area Under Curve*; KI, Konfidenzintervall; Spez, Spezifität; Sens, Sensitivität; NPV, Negativ Prädiktiver Wert; PPV, Positiv Prädiktiver Wert; KKR, Korrektklassifikationsrate (*accuracy*); κ , Cohen's Kappa; FaCV, Framingham-adjustiertes-Cornell-Voltage; MESA, *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*.

3.2.1.4 Der Einfluss von Übergewicht auf die Präzision der EKG-Kriterien bezüglich der Diagnose linksventrikuläre Hypertrophie

Die CMRI-Prävalenz einer LVH war in der Gruppe der Nicht-Übergewichtigen (51,9 %) um den Faktor 1,3 höher als in der Gruppe der Übergewichtigen (39,1 %). Die Prävalenz der EKG-LVH-Diagnose war in der Gruppe der Übergewichtigen ebenfalls überwiegend niedriger, jedoch zeigte sich der Prävalenzunterschied der Gruppen teils eindeutiger (> Faktor 2,0: Summe aller Ableitungen, MESA-Index und die Romhilt-Estes-Scores, > Faktor 3,0: die restlichen Indices/Scores). Höhere LVH-Prävalenzen in der Gruppe der Übergewichtigen fanden sich lediglich beim BMI-adjustierten Framingham-adjustierten Cornell-Voltage, Gubner-Ungerleider-Index und bei der „kumulierten Diagnose“.

Tabelle 21: Einfluss von Übergewicht auf die EKG-Indices und Scores

EKG- Indices und -Scores	PRÄ [%]	ROC-AUC (95 % KI)	Spez [%]	Sens [%]	NPV [%]	PPV [%]	KKR [%]	K
nicht-übergewichtig (n = 27)								
übergewichtig (n = 38)								
Kriterien mit nur BWA								
Sokolow-Lyon-Voltage-Index								
<i>nicht-übergewichtig</i>	25,9	0,61 (0,39-0,83)	76,9	28,6	50,0	57,1	51,9	0,054
<i>übergewichtig</i>	2,6	0,55 (0,34-0,81)	100	6,7	62,2	100	63,2	0,080
Mc Phie-Index								
<i>nicht-übergewichtig</i>	11,1	0,70 (0,50-0,90)	100	22,4	54,2	100	63,0	0,208
<i>übergewichtig</i>	2,6	0,67 (0,48-0,88)	100	6,7	62,2	100	63,2	0,080
MESA-Index								
<i>nicht-übergewichtig</i>	44,4	0,58 (0,36-0,80)	53,8	42,9	46,7	50,0	48,1	-0,033
<i>übergewichtig</i>	15,8	0,58 (0,36-0,79)	91,3	26,7	65,6	66,7	65,8	0,201
Kriterien mit BWA und EA								
Cornell-Voltage-Index								
<i>nicht-übergewichtig</i>	18,5	0,68 (0,47-0,89)	100	35,7	59,1	100	66,7	0,349
<i>übergewichtig</i>	2,6	0,75 (0,58-0,91)	100	6,7	62,2	100	63,2	0,080
FaCV								
<i>nicht-übergewichtig</i>	18,5	0,70 (0,49-0,91)	100	35,7	59,1	100	66,7	0,349
<i>übergewichtig</i>	55,3	0,54 (0,35-0,73)	47,8	60,0	64,7	42,9	52,6	0,073
Summe aller 12 Ableitungen								
<i>nicht-übergewichtig</i>	29,6	0,68 (0,47-0,88)	76,9	35,7	52,6	62,5	55,6	0,124
<i>übergewichtig</i>	10,5	0,58 (0,49-0,86)	95,7	20,0	64,7	75,0	65,8	0,126
Kriterien mit nur EA								
Lewis-Index								
<i>nicht-übergewichtig</i>	14,8	0,47 (0,25-0,70)	84,6	14,3	47,8	50,0	48,1	-0,011
<i>übergewichtig</i>	10,5	0,62 (0,42-0,81)	100	26,7	67,6	100	70,1	0,306
Gubner-Ungerleider-Voltage								
<i>nicht-übergewichtig</i>	3,7	0,46 (0,23-0,68)	100	7,1	50,0	100	51,9	0,069
<i>übergewichtig</i>	5,3	0,65 (0,45-0,85)	100	13,3	63,9	100	65,8	0,157
Indices mit QRS-Dauer								
Sokolow-Lyon-Voltage-Produkt								
<i>nicht-übergewichtig</i>	18,5	0,69 (0,49-0,89)	92,3	28,6	54,5	80,0	59,2	0,204
<i>übergewichtig</i>	0	0,61 (0,41-0,81)	-	-	-	-	-	0,000
Cornell-Voltage-Produkt								
<i>nicht-übergewichtig</i>	22,2	0,72 (0,52-0,92)	92,3	35,7	57,1	83,3	63,0	0,274
<i>übergewichtig</i>	2,6	0,75 (0,59-0,91)	100	6,7	62,2	100	63,2	0,080
Scores								
Minnesota Code 3.1								
<i>nicht-übergewichtig</i>	18,5	-	92,3	28,6	54,5	80,0	59,2	0,204
<i>übergewichtig</i>	2,6	-	100	7,1	62,2	100	63,2	0,080
Romhilt-Estes-Score ≥ 5 Punkte								
<i>nicht-übergewichtig</i>	22,2	-	92,3	35,7	57,1	83,3	63,0	0,274
<i>übergewichtig</i>	7,9	-	100	20,0	65,7	100	68,4	0,232
Romhilt-Estes-Score ≥ 4 Punkte								
<i>nicht-übergewichtig</i>	33,3	-	92,3	57,1	66,7	88,9	74,0	0,488
<i>übergewichtig</i>	15,8	-	91,3	26,7	65,6	66,7	65,8	0,201
Perugia-Score								
<i>nicht-übergewichtig</i>	33,3	-	76,9	42,9	55,6	66,7	59,2	0,195
<i>übergewichtig</i>	7,9	-	100	20,0	65,7	100	68,4	0,232
Framingham-Score								
<i>nicht-übergewichtig</i>	18,8	-	84,6	21,4	50,0	60,0	51,9	0,059
<i>übergewichtig</i>	2,6	-	100	6,7	62,2	100	63,1	0,080
Kombinationen								
Kumulierte Diagnose								
<i>nicht-übergewichtig</i>	59,3	-	53,8	71,4	63,9	62,5	63,0	0,254
<i>übergewichtig</i>	68,4	-	39,1	80,0	75,0	46,2	55,3	0,170
Spezifische Tests								
<i>nicht-übergewichtig</i>	51,9	-	61,5	64,3	61,5	64,3	63,0	0,258
<i>übergewichtig</i>	26,3	-	91,3	53,3	75,0	80,0	76,3	0,474

PRÄ, Prävalenz; ROC-AUC, Receiver Operator Curve-Area Under Curve; KI, Konfidenzintervall; Spez, Spezifität; Sens, Sensitivität; NPV, Negativ Prädiktiver Wert; PPV, Positiv Prädiktiver Wert; KKR, Korrektklassifikationsrate (accuracy). κ , Cohen's Kappa; BWA, Brustwandableitungen; FaCV, Framingham-adjustiertes-Cornell-Voltage; EA, Extremitätenableitungen; MESA, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis.

Der Lewis-Index, aber auch der Gubner-Ungerleider-Index wiesen in beiden Gruppen numerisch ähnliche Prävalenzen auf. In Bezug auf die Kenngrößen der statistischen Güte konnte eine tendenzielle Abhängigkeit vom BMI beobachtet werden. Dies betraf vor allem EKG-Indices und -Scores, die sich vollständig oder teilweise aus Kriterien mit Brustwandableitungen (BWA) herleiteten. Dies zeigte sich vor allem unter Betrachtung der Sensitivität, die in der Gruppe der Übergewichtigen mit nur einer Ausnahme geringer ausfiel, was für eine erschwerte Trefferquote in der Detektion tatsächlich Erkrankter in dieser Gruppe sprach. Passend hierzu präsentierte sich die Tendenz nicht bei EKG-Indices, die ausschließlich aus Kriterien mit Extremitäten-Ableitungen (EA) zusammengesetzt waren. Auf die Sensitivität der Kombinationen unterschiedlicher EA und BWA-Kriterien („Kumulierte Diagnose“, „Spezifische Tests“) schien die Unterteilung keine Auswirkung zu haben (siehe Tabelle 21).

3.2.2 Adjustierung der EKG-Kriterien an den Fettmassenanteil

3.2.2.1 Demographische Daten

Die Analyse der Bioimpedanzdaten erforderte den Ausschluss von 19 PatientInnen. Der Grund war, dass die Bioimpedanz-Untersuchung nur in zwei anstatt in drei Unizentren durchgeführt wurde. Die Studienpopulation belief sich anschließend auf eine Gesamtanzahl von 46 DialysepatientInnen (Männer: 78,3 %, Alter: $58,6 \pm 11,4$ Jahre, Gewicht: $83,8 \pm 18,1$ kg, BMI: $28,2 \pm 5,5$ kg/m², LVMI_{CMRI}: $75,2 \pm 16,4$ g/m²). Die Diagnose einer LVH mittels CMRI konnte bei 43,5 % ($n = 20$) gestellt werden. Übergewicht ($> 24,9$ kg/m²) wurde bei 63,0 % ($n = 29$) der PatientInnen und Adipositas ($\geq 30,8$ kg/m²) bei 34,8 % ($n = 16$) festgestellt. Die Bioimpedanz-Untersuchung ergab für die Parameter: Magermasse, Fettmasse, Fettmassenanteil und adjustierten Fettmassenanteil folgende Mittelwerte (\pm SD): $34,8 \pm 6,6$ kg, $35,2 \pm 13,5$ kg, $40,8 \pm 8,3$ % und $13,5 \pm 8,3$ % (nach obiger Reihenfolge sortiert).

3.2.2.2 Korrelationsanalyse

Diese explorative Analyse ging davon aus, dass bei ansteigendem Fettanteil, die Amplitude der EKG-Aufnahme sinkt. So würde ein negativer Zusammenhang erwartet werden. Die Korrelation mit dem Fettmassenanteil [%], dem adjustierten Fettmassenanteil [%] (aFMA) und Fettmasse [kg] der Bioimpedanz-Messung sowie die Korrelation

mit Gewicht [kg] und BMI [kg/m²] ergaben, so wie zuvor angenommen, einen negativen Zusammenhang zwischen den verschiedenen EKG-Indices und den genannten Parametern.

Tabelle 22: Korrelation zwischen Fettmassenanteil und EKG-Indices.

EKG- Indices sowie LVMI (CMRI) als Kontrolle	Gewicht [kg]	BMI [kg/m ²]	Mager- masse [kg]	Fett- masse [kg]	FMA [%]	aFMA [%]
Kriterien mit nur BWA						
Sokolow-Lyon-Voltage-Index	- 0,396*** ^S	-0,403**	0,075 ^S	-0,414** ^S	-0,394** ^S	-0,355** ^S
Mc Phie-Index	-0,356* ^S	-0,392** ^S	0,138 ^S	-0,421** ^S	-0,387** ^S	- 0,381** ^S
Minnesota 1	-0,267 ^S	-0,258 ^S	0,192 ^S	-0,330* ^S	-0,337* ^S	-0,332* ^S
MESA-Index	-0,396** ^S	-0,505***	0,119 ^S	-0,465**	-0,506***	-0,458**
Kriterien mit BWA und EA						
Summe aller 12 Ableitungen	-0,281* ^S	-0,406**	0,215* ^S	-0,363*	-0,406**	-0,433**
FaCV	0,669*** ^S	0,538***	0,035 ^S	0,664***	0,539***	0,478***
Cornell-Voltage-Index	0,038 ^S	-0,140	0,040 ^S	-0,063	-0,140	-0,123
Kriterien mit nur EA						
Lewis-Index	0,160 ^S	0,037	0,053 ^S	0,100	0,037	0,089
Gubner-Ungerleider-Voltage	-0,117 ^S	-0,082 ^S	0,046 ^S	-0,105 ^S	-0,141 ^S	-0,133 ^S
Minnesota 2	-0,252 ^S	-0,278 ^S	0,133 ^S	-0,244 ^S	-0,190 ^S	-0,171 ^S
Minnesota 3	0,267 ^S *	0,275 ^S	0,022 ^S *	0,246 ^S *	0,169 ^S *	0,062 ^S
Indices mit QRS-Dauer						
Sokolow-Lyon-Voltage-Produkt	-0,287 ^S	-0,346*	0,091 ^S	-0,348*	-0,352*	-0,374*
Cornell-Voltage-Produkt	0,100 ^S	-0,003	0,062 ^S	-0,000	-0,078	-0,086
CMRI						
LVMI	0,003 ^S	-0,091	0,125 ^S	-0,072	-0,095	-0,175

^S Korrelation nach Spearman, ansonsten nach Pearson. Signifikanzniveau der Korrelationsanalyse: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. Der adjustierter Fettmassenanteil (aFMA) ist der Fettmassenanteil (FMA), der sich aus dem geschlechtsspezifischen Mittelwert einer großen gesunden Population (Data Input GmbH 2005) und dem individuellen FMA der Hämodialyse-PatientInnen bildet. LVMI, linksventrikulärer Massenindex; CMRI, Cardiac Magnetic Resonance Imaging; FMA, Fettmassenanteil; aFMA, adjustierter Fettmassenanteil; BMI, Body Mass Index; BWA, Brustwandableitungen; MESA, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis; EA, Extremitätenableitungen; FaCV, Framingham-adjustiertes-Cornell-Voltage.

Die einzige Formel, welche bereits das Gewicht qua BMI miteinbezog (Framingham-adjustierter Cornell-Voltage-Index), wies ebenso wie Minnesota 3 eine signifikant positive Korrelation mit dem BMI und der mittels Bioimpedanz ermittelten Fettmasse auf. Das r schien höher für die Formeln derjenigen EKG-Indices zu sein, welche die Amplituden der Brustwandableitungen (BWA) miteinberechneten. Der Korrelationskoeffizient für die Korrelation mit der Fettmasse lag im Bereich von $r = [-0,330 \text{ bis } -0,465]$, $p < 0,05$ und zeigte eine moderate Korrelation. Das Cornell-Voltage bildete hier eine Ausnahme ($r = 0,063$, $p > 0,05$). Die einzelnen Ergebnisse können der Tabelle 22 entnommen werden. Als Gegenkontrolle wurden die Amplitude zusätzlich mit der Magermasse [kg] sowie mit dem $LVMICMRI$ korreliert. Wie erwartet, ergab die Korrelation mit der Magermasse einen schwach positiven Zusammenhang bei allen EKG-Indices ($r < 0,22$, $p > 0,05$). Resümierend konnte festgestellt werden, umso niedriger sich die Voltage-Amplitude zeigte, desto höher war die Fettmasse. Umgekehrt schien die Magermasse (v.a. Muskelmasse) nur unbedeutend oder ausschließlich positiv mit der Höhe der Voltage-Amplitude zu korrelieren (Tabelle 22).

Diese und die vorherige Analyse wiesen auf eine Abhängigkeit der BWA-EKG-Indices vom BMI bzw. der Fettmasse hin. Aufgrund dessen wurde in der Folgeuntersuchung der Versuch der Adjustierung jener EKG-Indices an den aus der Bioimpedanz-Untersuchung bestimmten Fettmassenanteil unternommen. Ausgewählt wurden diejenigen EKG-Indices, welche zumindest ein BWA-Voltage-Kriterium miteinschlossen.

3.2.2.3 Regressionsanalyse und Adjustierung der BWA-EKG-Indices

Das Ziel dieser Analyse sollte sein, unter Einbeziehung des Fettanteils die EKG-Indices bezüglich der Diagnose einer LVH in eine bessere Übereinstimmung zum Goldstandard zu bringen. Dies wurde mittels Anpassung des Modells realisiert. Das heißt nach der Schätzung der Regressionskoeffizienten wurde der jeweilige adjustierte Index-Wert errechnet. Aus der Regressionsanalyse resultierten dann an die CMRI-Diagnose adjustierte EKG-Werte, die anschließend anhand der CMRI-Grenzwerte einer Diagnose zugeordnet wurden (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23: Adjustierung der BWA-EKG-Indices an die Bioimpedanzdaten

EKG- Indices und -Scores	Adjustierter Fettmassenanteil			Fettmasse		
	β_0	β_1 (aFTM)	β_2 (EKG)	β_0	β_1 (FTM)	β_2 (EKG)
Sokolow-Lyon-Voltage-Index	65,896***	-7,457	4,667	57,682***	0,138	5,733*
Sokolow-Lyon-Voltage-Produkt	56,697***	7,410	0,089*	49,825***	0,183	0,096**
Cornell-Voltage- Index	58,217***	-15,475	12,419***	55,576***	0,005	12,663***
Cornell-Voltage-Produkt	57,670***	-17,524	0,145***	56,274***	-0,35	0,147***
FaCV	73,168***	-63,630	5,018*	76,623***	-0,387	5,775*
Mc Phie-Index	47,477***	22,770	8,669***	36,775**	0,311	9,660***
Summe aller 12 Ableitungen	44,799***	12,517	2,018**	38,217**	0,186	2,139**
MESA-Index	57,378***	9,805	4,921*	47,527***	0,239	5,737**

Signifikanzniveau: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. β_0 bildet die Konstante, β_1 stellt die Korrektur des Fettmassenanteils bzw. der Fettmasse dar und β_2 die Korrektur der EKG-Amplitude. aFMA, adjustierter Fettmassenanteil; FMA, Fettmassenanteil.

In Ermangelung einer Dummy-Gruppe wurde die konsekutive Validitätsprüfung beispielhaft anhand der Lernstichprobe durchgeführt (siehe Tabelle 24). Die korrigierten EKG-Indices konnten jedoch nicht an einem unabhängigen Datensatz geprüft werden. In der Lernstichprobe konnte die Sensitivität bei den meisten Indices durch die Adjustierung an die Fettmasse und den Fettmassenanteil signifikant angehoben werden ($p < 0.05$). Der Framingham-adjustierte Cornell-Voltage-Index, welcher bereits BMI-korrigiert ist, zeigte sich durch die Modifizierung unbeeinflusst ($p = 1.0$). Der MESA-Index wies keinen signifikanten Unterschied auf ($p = 0.25$). Die Erhöhung der Sensitivität ging zu Lasten der Spezifität, welche sich ausnahmslos niedriger als vor der Anpassung zeigte. Die Qualität ($p > 0.5$) und die Übereinstimmung der Diagnose verbesserte sich tendenziell (von $\kappa = 0.96-0.224$ auf $\kappa = 0.146-0.415$).

Tabelle 24: LVH-Diagnose mittels korrigierter BWA-EKG-Indices

Korrigierte Indices (n = 46)							
EKG- Indices und -Scores	PRÄ [%]	Spez [%]	Sens [%]	NPV [%]	PPV [%]	KKR [%]	κ
Kriterien aus BWA							
Sokolow-Lyon-Voltage-Index	12,3	91,7	17,2	57,9	62,5	59,4	0,096
<i>aFMA-korrigiert</i>	37,0	76,9	50,0*	66,7	62,5	65,2	0,146
<i>FM-korrigiert</i>	34,8	73,1	45,0*	63,3	56,3	60,9	0,185
Mc Phie-Index	6,2	100,0	13,8	59,0	100	61,5	0,151
<i>aFMA-korrigiert</i>	43,5	69,2	60,0**	69,2	60,0	65,2	0,292
<i>FM-korrigiert</i>	43,5	69,2	60,0**	69,2	60,0	65,2	0,292
MESA-Index	27,7	77,8	34,4	59,6	55,6	58,5	0,127
<i>aFMA-korrigiert</i>	37,0	73,1	50,0 ^(p = .25)	65,5	58,8	63,0	0,235
<i>FM-korrigiert</i>	37,0	73,1	50,0 ^(p = .25)	65,5	58,8	63,0	0,235
Kriterien aus BWA + EA							
Cornell-Voltage-Index	9,2	100,0	20,7	61,0	100	64,6	0,224
<i>aFMA-korrigiert</i>	37,0	80,8	60,0**	72,4	70,6	71,7	0,381
<i>FM-korrigiert</i>	37,0	76,9	55,0**	69,0	64,7	67,4	0,325
Framingham-adj. Corn.-Vol.	40,0	66,7	48,3	61,5	53,8	58,5	0,151
<i>aFMA-korrigiert</i>	39,1	69,2	50,0 ^(p = 1,0)	64,3	55,6	60,9	0,195
<i>FM-korrigiert</i>	30,4	76,9	40,0 ^(p = 1,0)	62,5	57,1	60,9	0,175
Summe aller 12 Ableitungen	18,5	88,9	27,6	60,4	66,7 61,1	61,5	0,175
<i>aFMA-korrigiert</i>	39,1	73,1	55,0*	67,9	57,9	65,2	0,285
<i>FM-korrigiert</i>	41,3	69,2	55,0*	66,7		63,0	0,244
Kriterien mit QRS-Dauer							
Sokolow-Lyon-Voltage-Produkt	7,7	97,2	13,8	58,3	80,0	60,0	0,120
<i>aFMA-korrigiert</i>	39,1	69,2	50,0**	64,3	55,6	60,9	0,195
<i>FM-korrigiert</i>	39,1	73,1	55,0**	67,9	61,1	65,2	0,284
Cornell-Voltage-Produkt	10,8	97,2	20,7	60,3	85,7 65,0	63,1	0,193
<i>aFMA-korrigiert</i>	43,5	73,1	65,0**	73,1	65,0	69,6	0,415
<i>FM-korrigiert</i>	43,5	73,1	65,0**	73,1		69,6	0,381

Signifikanz-Testung mittels McNemar-Test: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. PRÄ, Prävalenz; Spez, Spezifität; Sens, Sensitivität; NPV, negativ prädiktiver Wert; PPV, positiv prädiktiver Wert; KKR, Korrektklassifikationsrate (*accuracy*); κ , kappa; BWA, Brustwandableitungen; aFMA, adjustierter Fettmassenanteil; FM, Fettmasse; MESA, *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*; EA, Extremitätenableitungen.

4. Diskussion

4.1 Teichholz- und ASE-Formel

4.1.1 Gesamtbewertung der Teichholz- und ASE-Formel

In dieser Studie wurde die diagnostische Präzision und der Grad der Überschätzung des LVMI durch die echokardiographischen Formeln, ASE und Th, bei Hämodialyse-PatientInnen untersucht. Beide Formeln korrelierten moderat mit der CMRI-Messung. Der allgemeine Signifikanzverlust der Korrelationsanalyse nach der Aufteilung der Gesamtpopulation in LVH-/LVH+ scheint in Anbetracht der ausgeglichenen Zusammensetzung der Baseline-Charakteristika nicht mit den gängigen Einflussfaktoren wie Geschlecht, BMI etc. (siehe Tabelle 12) erklärbar zu sein. Allenfalls könnte die Halbierung der Populationsgröße eine Rolle gespielt haben. Intuitiv fällt eine Asymmetrie des Signifikanzverlusts hin zu einer geringeren Korrelation in der Gruppe der PatientInnen mit LVH auf. Diese Abweichung ist jedoch durch die Korrelationsanalyse nicht ausreichend statistisch belegbar, kann aber zumindest als Hinweis auf eine Reduktion des linearen Zusammenhangs in der Gruppe der LVH-PatientInnen gewertet werden.

Die diagnostische Güte konnte für beide Formeln als gut eingestuft werden, signifikante Unterschiede ließen sich nicht herausarbeiten. Im Bland-Altman-Diagramm bestätigte sich eine bessere Übereinstimmung der Th-Formel mit der CMRI-Referenzmethode gegenüber der empfohlenen ASE-Formel bei einer jedoch insgesamt unzureichenden Übereinstimmung der Messmethoden. Gleichzeitig war im Gegensatz zu den Messergebnissen der ASE-Formel keine systematische Verzerrung (*bias*) erkennbar, weshalb ein konstanter Bias angenommen werden konnte. Ein solcher Bias ließe sich durch eine einfache Korrektur mittels Einführung einer Konstante an die CMRI-Messung anpassen (siehe Teichholz-Grenzwerte^{3.1.5}, siehe Limitationen). Wie auch bei Seo et al. wurde zudem der Grad der Überschätzung mittels der mittleren Differenz zur CMRI-Messung angegeben. Beide Formeln errechneten im Vergleich zur CMRI-Messung signifikant höhere LVMI-Werte im Sinne einer systematischen Überschätzung (Seo et al. 2015). Auffallend war eine abnehmende Überschätzung der Th-Formel mit zunehmendem LVMI. Während

sich in den ersten bis dritten LVMI-Quartilen noch eine signifikante Überschätzung gegenüber der CMRI-Messung zeigte, ließ sich in der PatientInnengruppe mit den höchsten LVMI kein signifikanter Unterschied zur CMRI-Messung mehr nachweisen. Die ASE-Formel hingegen überschätzte den LVMI in allen LVMI-Bereichen signifikant. Allerdings erzielte sie in der PatientInnengruppe mit den geringsten LVMI bessere Ergebnisse als die Th-Formel. Die Ergebnisse zeigen somit einen Vorteil der Th- gegenüber der ASE-Formel bei PatientInnen mit LVH, jedoch nicht bei PatientInnen ohne LVH.

Betrachtet man die abnehmende Dynamik der LVMI-Differenz, könnte infolge Extrapolation der Daten jedoch auch eine gegenläufige Abweichung zu antizipieren sein. Im Lichte dieser Annahme und unter der Voraussetzung eines gleichbleibenden Verlaufs würde die Th-Formel somit bei höheren LVMI-Werten zunehmend den LVMI unterschätzen. Tatsächlich zeigte sich diese Tendenz in der ersten Validierungsstudie der Th-Formel. Hier diente die Autopsie von Menschenherzen als Referenzmethode (Devereux et al. 1986). Die Th-Formel führte hier namentlich zu einer signifikanten Unterschätzung der LVM (Devereux et al. 1986). In Anbetracht der aktuellen Ergebnisse dieser und der kürzlich veröffentlichten Studie von Seo et al. ist diese Annahme jedoch nicht zu belegen (Seo et al. 2015). Die intuitive Annahme einer linearen Beziehung zwischen der Höhe des CMRI-LVMI und der LVMI-Differenz der Th-Formel und die konsekutive Unterschätzung der Th-Formel in höheren LVMI-Bereichen würde jedoch mathematisch dem Ergebnis der Bland-Altman-Analyse widersprechen.

4.1.2 Mögliche Ursachen der systematischen Überschätzung

Der LVMI etablierte sich als bedeutender prognostischer Indikator für kardiovaskuläre Ereignisse (Verdecchia 2003; Schillaci et al. 1994; Lang et al. 2015). Die Durchführung der echokardiographischen Messung erwies sich im klinischen Alltag sowie in größer angelegten Studien als die besser und breitflächiger einsetzbare Methode zur Bestimmung des LVMI (Glasscock et al. 2009; Lang et al. 2015; Rajappan et al. 2003), woraus sich die Aktualität der Methode trotz existierender weitaus präziserer Messverfahren konstituiert. Vorherige CMRI-Echokardiographie-Vergleichsstudien hatten jedoch der Methode eine Überschätzung attestiert (Missouris et al. 1996; Stewart et al. 1999; Bellenger et al. 2000; Rajappan et al. 2003; Guenzinger et al. 2008; Codella et al. 2012; Seo et al. 2015). Diese imponierte insbesondere in PatientInnenkollektiven mit einem erhöhten Anteil an LVH

wie unter anderem bei PatientInnen mit einer Aortenstenose, arterieller Hypertonie oder terminaler Niereninsuffizienz (Mark et al. 2007; Rajappan et al. 2003; Missouris et al. 1996; Stewart et al. 1999). Seo et al. machte in einer CMRI/TTE-Studie anhand von 99 PatientInnen mit Aortenstenose nun die Entdeckung, dass die verschiedenen Formeln zur Errechnung der LVM, die ASE-, Penn-cube- und Th-Formel den LVMI unterschiedlich stark überschätzten. Die Th-Formel schien hier insbesondere beim Vorhandensein einer LVH einen deutlichen Vorteil gegenüber den anderen Formeln zu haben (Seo et al. 2015).

Den Grund für die LVMI-abhängige Überschätzung sah Seo et al. wie auch schon Teichholz et al. vor allem in dem sich verändernden Verhältnis zwischen der kurzen und der langen Achse des linken Ventrikels (Teichholz et al. 1976; Seo et al. 2015). Die Th-Formel unternimmt den Versuch jenen Veränderungen der Herzkonfiguration Rechnung zu tragen. Mithilfe von cineangiographischen Messungen wurden 100 sogenannte Ventrikulogramme des LV (in einer Ebene) erstellt. Aus diesen leiteten die AutorInnen einen kurvilinearen Verlauf des L/D-Verhältnisses bei zunehmender LVM ab. Die errechnete Korrektur entsprach der folgenden Formel: $\{LVM = [7,0/2,4 + LVD] (LVD^3)\}$ (Teichholz et al. 1976; Seo et al. 2015). In Ermangelung volumetrischer Messverfahren, spiegelt diese „Volumenkorrektur“ (Teichholz-Formel wurde auch als „Volumen korrigierte ASE“ bezeichnet) jedoch nur annäherungsweise die dreidimensionalen Volumenveränderungen wider und schätzt lediglich die prinzipielle Dynamik der Herzkonfiguration bei zunehmender LVH ab. Die systematische Überschätzung fiel vor allem durch verschiedene CMRI-Vergleichsstudien auf (Missouris et al. 1996; Stewart et al. 1999; Bellenger et al. 2000; Rajappan et al. 2003; Guenzinger et al. 2008; Codella et al. 2012; Seo et al. 2015). Als Grund für die Überschätzung wurde vor allen Dingen die vereinfachenden geometrischen Grundannahmen der echokardiographischen Formeln verantwortlich gemacht (Codella et al. 2012).

Codella et al. führte an, dass die Diskrepanz zwischen den Messverfahren der Echokardiographie und CMRI jedoch nicht allein der echokardiographischen Methode anzulasten sei (Codella et al. 2012). Insbesondere vor dem Hintergrund, dass beide Messverfahren initial in postmortalen Autopsiestudien an toten Tier- sowie Menschenherzen validiert worden waren und eine gute Übereinstimmung gezeigt haben (Devereux und Reichek 1977; Devereux et al. 1986; Daniels et al. 1988; Bottini et al. 1995; Agarwal et al. 2003;

François et al. 2004), ließe annehmen, dass der direkte Vergleich der Messverfahren, ähnlich gute Ergebnisse zeige. Stattdessen offenbarten sich wiederholt systematische Abweichungen (Stewart et al. 1999; Seo et al. 2015; Missouriis et al. 1996; Bellenger et al. 2000; Rajappan et al. 2003; Guenzinger et al. 2008; Codella et al. 2012). In Anbetracht dessen stellte sich die Frage, welche weiteren Faktoren dafür verantwortlich waren. Unter genauer Betrachtung der historischen Entwicklung beider Messverfahren fielen bei der Einführung unterschiedlicher technischer und methodischer Neuerungen immer wieder mögliche kleinere und größere systematische Abweichungen auf, die im Gesamten zu der gegenwärtig angenommenen Überschätzung der echokardiographischen Methode beigetragen haben könnten (Codella et al. 2012).

In der Validierungsstudie der CMRI- *partial voxel*-Technik von Codella et al. an 10 Tierherzen (8 Hunde, 2 Schweine) wurden zwei CMRI-Techniken miteinander verglichen, namentlich die etablierte Methode der manuellen Planimetrie zur Konturierung der epi- und endokardialen Grenzen mit der neu entwickelten automatisierten Segmentationstechnik mittels *partial voxel*-Verfahren. Im Vergleich mit dem postmortalen Autopsiegewicht des LV stellte sich die neuere Technik als präziser gegenüber der manuellen Planimetrie dar (1 ± 3 g, $p = 0,54$ gegenüber 4 ± 5 g, $p < 0,01$). Die Methode der manuellen Planimetrie, die in den meisten Echokardiographie-CMRI-Vergleichsstudien sowie auch in dieser Studie verwandt wurde, schien hingegen den LVMI zu unterschätzen. Die Überschätzung der echokardiographischen ASE-Methode fiel in der gleichen Studie im Vergleich zur *partial voxel*-Technik des CMRI-Messverfahrens geringer aus (Codella et al. 2012). Als weiteres Beispiel ergab die Einführung der CMRI-Technik *SSFP* signifikant niedrigere LVMI-Werte als die von der *SSFP*- abgelöste *GRE*-Technik (Plein et al. 2001). Auch die PMT, die je nach Studie mit ein- oder ausgeschlossen wird, kann die Gesamt-LVMI spürbar beeinflussen. Der Muskelanteil der PMT macht nämlich 6 (bei PatientInnen ohne LVH) bis 15 % (bei PatientInnen mit LVH) der myokardialen Gesamtmasse aus (Janik et al. 2008). Der Einschluss der PMT ergab daher in Echokardiographie-CMRI-Vergleichsstudien signifikant geringere LVMI-Differenzen. Der Unterschied bei PatientInnen mit konzentrischer und exzentrischer Hypertrophie war sogar noch um das Dreifache höher (Janik et al. 2008). Seitens der Echokardiographie seien noch die Etablierung der Ultraschallfrequenz, die zuvor bei 2,25 MHz lag (Devereux et al. 1986) erwähnt oder die Umstellung von der fundamentalen (FI) auf die harmonische Bildgebung (HI) zur

präziseren echokardiographischen Bestimmung von Perikard- und Epikardgrenzen (Spratt et al. 2004; Armstrong et al. 2012). Es wurde gezeigt, dass die FI-Technik den LVMI im Vergleich zur CMRI unterschätzt, wohingegen die in dieser Studie verwendete HI-Technik im Vergleich eher überschätzte (Spratt et al. 2004). Alle genannten Umstände könnten letztlich dazu geführt haben, dass die CMRI bzw. die echokardiographischen Formeln zunehmend den LVMI unter- bzw. überschätzten und auf diese Weise eine zunehmende LVMI-Differenz der Messverfahren zur Folge hatten.

4.1.3 Limitationen

Als Limitationen der vorliegenden Analysen sind vor allem die begrenzte Stichprobengröße und der geringe Frauenanteil anzuführen. Außerdem wies die Studienpopulation nur wenige PatientInnen mit hohem LVMI auf, so dass keine aussagekräftige Bewertung der Th-Formel bei PatientInnen mit deutlicher LVH erfolgen konnte. Außerdem wurde keine CMRI-Analyse der geometrischen Veränderungen der Herzkonfiguration bei PatientInnen mit LVH durchgeführt.

Eine methodische Besonderheit der Studie war der Ausschluss der PMT. Dies kann wie auch die Anwendung der manuellen Planimetrie nachweislich die LVMI-Differenz zwischen CMRI- und Echokardiographie-Methode beeinflussen (Janik et al. 2008; Codella et al. 2012).

Die Teichholz-Formel wurde bisher in keiner prospektiven Studie sowie in keiner Mortalitätsstudie untersucht. So bleibt der prognostische Wert der Formel weiterhin unklar.

Die Grenzwerte sind aus einer relativ kleinen Stichprobe von Hämodialyse-PatientInnen abgeleitet. Daher sollten die Grenzwerte nur im Lichte gegebener Limitationen verwendet werden.

Darüber hinaus lassen sich die Ergebnisse nicht zwingend auf PatientInnen übertragen, die eine Peritonealdialyse erhalten.

4.2 Diagnose linksventrikuläre Hypertrophie mittels EKG

4.2.1 Validität der EKG-Kriterien

Es gab zahlreiche Studien zur Bestimmung der diagnostischen Validität der LVH-EKG-Indices und -Scores. Diese wurde vor allem anhand des ehemaligen nicht-invasiven Goldstandards zur Bestimmung der linksventrikulären Masse – der Echokardiographie – ermittelt. Seit dem das MRT die Echokardiographie als noch präzisere Technik abgelöst hatte, wurden eine Hand voll Studien zur Neubewertung der EKG-Indices und -Scores im Hinblick auf die Zuverlässigkeit sowie des diagnostischen Nutzens durchgeführt (Jain et al. 2010; Buchner et al. 2009; Chrispin et al. 2014; Courand et al. 2015; Rodrigues et al. 2016a; Rodrigues et al. 2016b; Konno et al. 2016). Die Studien beinhalteten PatientInnenkollektive mit verschiedenen Erkrankungen (MESA-Population, arterielle Hypertonie, hypertrophe Kardiomyopathie und Aortenklappenerkrankung). Allesamt bescheinigten den verschiedenen LVH-EKG-Indices und -Scores korrespondierend zu den Ergebnissen der Echokardiographie-Studien eine schlechte Sensitivität bei gleichzeitig guter Spezifität. Diese Studie ergab analoge Ergebnisse.

Tabelle 25: Überblick bisheriger EKG-CMRI-Vergleichsstudien (1)

Studie	Vorerkrankung	N	LVM [g]	ROC-AUC	Sensitivität [%]
Jain et al.	siehe MESA-Studie	4967	k.A.	0,52-0,59	5,7-26,0
Buchner et al.	Aortenvitium	120	199 ± 72	0,72-0,87	34-86
Rodrigues et al.	Art. Hypertonie, (Adipositas)	128	148 ± 43/ 177 ± 58	0,63-0,75	17-55
Konno et al	HCM	89	144 ± 47	0,54-0,89	73-91*
MiREnDa	HD, art. Hypertonie	65	148 ± 37	0,55-0,73	8,7-48,3

CMRI, *Cardiac Magnetic Resonance Imaging*; N, PatientInnenanzahl; LVM, Linksventrikuläre Masse; ROC-AUC; *Receiver Operator Curve - Area Under Curve*; MESA, *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*; k.A., keine Angabe; art., arteriell; HCM, hypertrophe Kardiomyopathie; MiREnDa, Mineralocorticoid Receptor Antagonists End Stage Renal Disease; HD, Hämodialyse.*nach ROC-AUC-Anpassung.

Diese bisherigen CMRI-Studien schlossen unterschiedliche EKG-Kriterien mit ein. Alle Studien beinhalteten den Sokolow- und den Cornell-Voltage-Index sowie den Romhilt-Estes-Score (jedoch nicht bei Konno et al.). Ähnlich breit wie in dieser Analyse wurden die etablierten Indices und Scores in Jain et al. und Buchner et al. untersucht. Die Studie

von Jain et al., die größte der genannten Studien, untersuchte die EKG-Kriterien anhand der MESA-Population, einer initial herzgesunden PatientInnengruppe (mit 4967 TeilnehmerInnen, CMRI-LVH: n = 384) (Jain et al. 2010). Die EKG-Kriterien zeigten hier eine Spezifität von 88,7-99,2 % und eine Sensitivität von 5,7-26,0 %, die ROC-AUC ergab das schlechteste Ergebnis unter den genannten Studien (0,53-0,59). Der Gesamtanteil an LVH (gemessen durch CMRI) war verhältnismäßig gering mit 8 %. Die Aufteilung der Studienpopulation in Quartile (gemessen an der Höhe des LVMI) ergab eine ansteigende Sensitivität mit zunehmendem LVMI. Diese Beobachtung steht im Einklang mit der höheren Sensitivität der EKG-Kriterien in Studien mit LVH-assoziierten Krankheitsbildern (Aortenklappenerkrankung, hypertrophe Kardiomyopathie, arterielle Hypertonie) (Buchner et al. 2009; Konno et al. 2016; Rodrigues et al. 2016a; Rodrigues et al. 2016b). Ähnliche Ergebnisse wie in dieser Studie zeigten sich in der Studie Rodrigues et al., welche die EKG-Kriterien anhand von PatientInnen mit arterieller Hypertonie untersuchte. Ein Grund für die Übereinstimmung könnte beispielsweise der hohe Anteil an arterieller Hypertonie in der MiREnDa-Population (89,2 %) sein. Ein Überblick über die bisherigen Studien ist in **Tabelle 25**: zusammengefasst.

Tabelle 26: Überblick bisherige EKG-CMRI-Vergleichsstudien (2)

Studie	EKG-Kriterien: Bestes ROC-AUC	ROC-AUC (95 % KI)	EKG-Kriterien: Höchste Sensitivität	Sens [%]
Jain et al.	Sokolow-Lyon	0,59 (0,57-0,62)	Sokolow-Lyon	26
Buchner et al.	Romhilt-Estes	0,87 (0,80-0,94)	Romhilt-Estes ≥ 4 P.	86
Rodrigues et al.	Cornell	0,75 (0,67-0,81)	Romhilt-Estes ≥ 4 P.	55
Konno et al	Sokolow-Lyon	0,87 (0,79-0,99)	Summe aller Abl.	91*
MiREnDa	Cornell-Produkt	0,73 (0,60-0,86)	FaCV* / Romhilt-Estes ≥ 4 P.	48 / 41
MiREnDa-Komb.	-	-	Kum. Diagnose ^{ohne FaCV}	76

CMRI, Cardiac Magnetic Resonance Imaging; ROC-AUC, Receiver Operator Curve - Area Under Curve; Sens, Sensitivität; P., Punkte; Abl., Ableitung; FaCV, Framingham-adjustiertes-Cornell-Voltage; MiREnDa, Mineralocorticoid Receptor Antagonists End Stage Renal Disease; kum., kumuliert. * nach ROC-AUC-Anpassung.

Tabelle 26: hebt die EKG-Kriterien hervor, welche in der jeweiligen Studienpopulation die besten Ergebnisse erzielte. Letztlich zeigten sich für die jeweiligen PatientInnengruppen unterschiedliche EKG-Kriterien als überlegen. Der Romhilt-Estes-Score ≥ 4 P präsentierte sich jedoch am häufigsten als EKG-Kriterium der höchsten Sensitivität.

4.2.2 Kombination von EKG-Kriterien

Die Kombination bestimmter EKG-Indices und -Scores im Sinne einer kumulativen Diagnose führte in der vorliegenden Studie zu einer deutlich besseren Übereinstimmung zur CMRI gestellten LVH-Diagnose. Überdies erreichten einzelne Kombinationen eine deutlich bessere Sensitivität. Die Zusammenführung aller etablierten EKG-Kriterien erhöhte beispielsweise die durchschnittliche Sensitivität um mehr als 50 Prozentpunkte auf 75,9 %. Die kumulative Diagnose aller Tests mit einer Spezifität $> 90\%$ (Sokolow-Lyon-Voltage, Sokolow-Lyon-Produkt, Cornell-Voltage-Index, Cornell-Voltage-Produkt, Lewis-Index, Gubner-Ungerleider-Voltage-Index, Mc Phie-Index, Minnesota code 3.1, Perugia-Score, Framingham-Score, Romhilt-Estes-Score) führte gar zu einer Sensitivität von 81 % bei einer Spezifität von 59 %.

In der Literatur fanden sich nur wenige Arbeiten zu dem Thema, eine MRT-Studie war nicht aufzufinden. In einer Arbeit von Verdecchia et al. wurden drei spezifische Tests (Romhilt-Estes, *LV strain* und Cornell) kombiniert, was zu einer verbesserten Sensitivität (Verdecchia et al. 2000) führte. In weiteren Arbeiten ließ sich die Sensitivität durch die Kombination von Sokolow-Lyon-Voltage und Cornell-Voltage-Produkt erhöhen (Calderón et al. 2010; Petersen et al. 2017). Auch ließ sich für die Kombination von Sokolow-Lyon-Voltage und Cornell-Voltage-Produkt eine verbesserte Risikoabschätzung kardiovaskulärer Ereignisse bei PatientInnen mit arterieller Hypertonie unter antihypertensiver Therapie nachweisen (Okin et al. 2017). Ferner folgten einige etablierte Scores wie der Perugia-, Romhilt-Estes- oder Framingham-Score dieser Idee und implementierten unterschiedliche Kriterien in ein Punktwertesystem, welche in ähnlicher Weise wie hier Kriterien miteinander kombinierten.

In Anbetracht der Ergebnisse ist anzunehmen, dass verschiedene pathophysiologische Ausprägungen der LVH, sich unterschiedlich auf das Herz und das Elektrokardiogramm auswirken. Während einzelne Kriterien möglicherweise nur einen Teil der pathophysiologischen Varietäten abbildet, wird durch die gezielte Kombination von EKG-Kriterien

die LVH-Heterogenität mit ihren spezifischen elektrokardiographischen Veränderungen wirksamer widerspiegelt. Eine intensivere Auseinandersetzung mit der Kombination etablierter EKG-Kriterien könnte daher dem EKG eventuell eine gewisse Bedeutung als LVH-Screening-Methode zurückbringen.

4.2.3 Einfluss von Übergewicht

In diesem Teil der Analyse wurde der Einfluss von Adipositas auf die diagnostische Aussagekraft der verschiedenen EKG-Indices/Scores bei Hämodialyse-PatientInnen getestet. Es gibt ausreichend Evidenz, dass Adipositas nicht nur mit einer LVH sondern auch mit einer verminderten Sensitivität der EKG-Indices assoziiert ist (Levy et al. 1990b). Ausdruck hierfür ist eine deutlich niedrigere Prävalenz von LVH im Vergleich zur Echokardiographie (Cuspidi et al. 2014). Als mögliche Gründe für die verminderte Sensitivität zur Detektion einer LVH wurden spezifische kardioelektrische Veränderungen im Zuge der hypertrophen Umbauprozesse identifiziert (Fraley et al. 2005). Auch scheint das subkutane Fettgewebe und die Zunahme der Distanz zwischen Herzmuskel und Brustwandelektrode die Diagnose einer LVH zu erschweren (Levy et al. 1990b; Okin et al. 1995, 1996; Shirani et al. 1995; Okin et al. 2000; Angeli et al. 2014). Diesbezüglich wurde gezeigt, dass sich Adipositas vor allem auf EKG-Indices/Scores auswirkt, welche EKG-Kriterien mit präkordialen Ableitungen enthalten (Abächerli et al. 2009; Cuspidi et al. 2014; Rodrigues et al. 2016b). Dieses Ergebnis ließ sich in der vorliegenden Studie reproduzieren. Es zeigte sich eine signifikant negative Korrelation zwischen EKG-Amplitude und dem BMI bzw. Fettmassenanteil. Für alle EKG-Indices und -Scores, welche eine BWA implizierten, ergab sich wie auch in der Studie von Rodrigues et al. in der Gruppe der Übergewichtigen (definiert als $> 24,9 \text{ kg/m}^2$) eine niedrigere Sensitivität (siehe Rodrigues et al. 2016b). Demgegenüber präsentierte sich für das Cornell-Voltage wie in vorherigen Studien keine relevante Korrelation sowie gar eine bessere Sensitivität bei Übergewicht (Abächerli et al. 2009, Cuspidi et al. 2014).

Es gab mehrere Versuche verschiedene Kriterien mittels BMI zu korrigieren, um die Sensitivität für die LVH-Diagnose zu erhöhen (Levy et al. 1988; Norman et al. 1993; Angeli et al. 2014). Unter anderem entstand hier der Framingham-adj. Cornell-Voltage-Index. Neben der Möglichkeit die EKG-Indices mittels BMI zu korrigieren, um den Einfluss von Übergewicht auf die EKG-Amplitude zu reduzieren, wurde hier erstmalig ein Versuch

unternommen, dies mittels des Fettmassenanteils der Bioimpedanz-Messung zu verwirklichen. Aus der Adjustierung der EKG-Indices an die Parameter der Bioimpedanz-Analyse resultierte eine signifikante Verbesserung der Sensitivität bei fast allen EKG-Indices mit BWA-Kriterien.

Aus diesem Ergebnis könnte sich eine neue Möglichkeit der Adjustierung verschiedener EKG-Kriterien herleiten und Methoden entwickelt werden, die z.B. in Form einer kombinierten Bioimpedanz-EKG-Messung die Aussagekraft des EKG's bei Adipositas verbessern könnten.

4.2.4 Limitationen

Limitationen waren vor allem die kleinen Stichprobengrößen sowie der relativ geringe Anteil an PatientInnen mit Adipositas. Außerdem wurden nur der BMI und der Fettmassenanteil der Bioimpedanz als Maß für Übergewicht verwandt. Auf weitere Maßzahlen für die Bewertung des Körpergewichtes, wie z.B. die Messung der Dicke der epikardialen Fettmasse oder des Hüftumfangs, wurde verzichtet.

Es wurden nicht alle möglichen EKG-Kriterien-Kombinationen auf ihre Validität geprüft. Die Wahl erfolgte nach logischen Gesichtspunkten. Letztlich hätten durch eine lückenlose Ausschöpfung aller möglichen Kombinationen bessere Ergebnisse erzielt werden können.

Im Rahmen der Bioimpedanz-Analyse wurde in Ermangelung einer Dummy-Gruppe die Lernstichprobe für die Validitätsprüfung nach erfolgter Korrektur verwendet. Für ein aussagekräftiges Ergebnis hätten die Daten der Regressionsanalyse jedoch an einem unabhängigen Datensatz geprüft werden müssen.

Ferner ist die Messung der Fettmasse mittels Bioimpedanz-Analyse diversen Einschränkungen unterworfen, insbesondere ist hier die deutliche Abhängigkeit der Messung vom momentanen Wassergehalt des Körpers zu erwähnen. Zudem wurde die Technik hauptsächlich an gesunden Bevölkerungsgruppen mit stabilem Körperwasseranteil und ausgeglichenem Fettgehalt validiert (Krachler et al. 2013). So ist die Präzision der Technik bei DialysepatientInnen gewissen Limitationen unterworfen. Eine weitere wichtige Ein-

schränkung ist die Geheimhaltung der HerstellerInnen-spezifischen Formeln zur Errechnung der Fettmasse, was eine unabhängige und objektive Beurteilung der Validität erschwert (Krachler et al. 2013).

5. Zusammenfassung

In der Gruppe der Hämodialyse-PatientInnen besteht ein deutlich erhöhtes Risiko an kardiovaskulären Ereignissen zu versterben. Korrespondierend hierzu weisen Hämodialyse-PatientInnen eine erhöhte Prävalenz an linksventrikulärer Hypertrophie (LVH) auf. Diese gilt als starker unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Mortalität. Aufgrund der prognostischen Aussagekraft dient die Bewertung des linksventrikulären Massenindex (LVMI) sowie die Diagnose einer LVH vor allem in prospektiven Studien als ein bedeutendes Werkzeug zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos. Die Bestimmung der LVH kann anhand von bildgebenden Verfahren (u.a. Echokardiographie, CMRI) oder dem EKG erfolgen. Die CMRI-Messung wird gegenwärtig als Goldstandard zur Messung der LVH betrachtet.

Die 2D geführte *M-mode*-Methode der Echokardiographie zur Bestimmung der LVM zeichnet sich durch seine einfache und schnelle Durchführbarkeit aus und wird deshalb trotz präziserer Messverfahren wie dem 3D-Verfahren sowie diverser Einschränkungen weiterhin von der *American Society of Echocardiography* (ASE) als Screening-Methode und zur Untersuchung großer PatientInnenpopulationen empfohlen. Die empfohlene ASE-Formel überschätzt jedoch den LVMI nachweislich im Vergleich zum CMRI-Messverfahren. Die Überschätzung zeigte sich abhängig von der Höhe des LVMI. Es wird vermutet, dass die zunehmende Überschätzung Folge der geometrischen Grundannahmen ist, welche den LV vereinfachend als Ellipsoid mit konstantem L/D-Verhältnis annimmt. Dieses Verhältnis scheint sich jedoch bei zunehmender Herzgröße zu verändern, was wiederum zu einer Fehleinschätzung des LVMI führt. Die Teichholz (Th)-Formel korrigiert das L/D-Verhältnis mithilfe einer kurvilinearen Anpassung an den linksventrikulären Durchmesser und zeigte kürzlich in einer PatientInnengruppe mit Aortenstenose die geringste Tendenz der Überschätzung bei PatientInnen mit LVH. In der vorliegenden Studie wurden die echokardiographischen Formeln – ASE und Th – mit dem CMRI-Messverfahren verglichen. Beide Formeln zeigten eine deutliche Überschätzung des LVMI. Die Th-Formel demonstrierte jedoch neben einer besseren Übereinstimmung zum CMRI, eine insgesamt geringere Überschätzung des LVMI sowie eine sukzessive Abnahme der Überschätzung mit zunehmendem LVMI. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Th-Formel der ASE-Formel in Bezug auf die Berechnung des LVMI bei Hämodialyse-PatientInnen insbesondere bei PatientInnen mit LVH überlegen ist. Weitere Studien

sind jedoch erforderlich, um die Th-Formel in größeren Hämodialyse-PatientInnen-Kohorten mit höheren LVMI-Werten zu testen sowie um den prognostischen Wert der Th-Formel im Vergleich zur ASE-Formel zu ermitteln.

Die klassischen EKG-Indices und -Scores zur Feststellung einer LVH wiesen, wie bereits in anderen CMRI-Vergleichsstudien gezeigt, eine schlechte Sensitivität bei guter Spezifität auf. Aufgrund dessen verlor das EKG zunehmend an Bedeutung als Screening-Untersuchung. In dieser Studie wurde der Versuch unternommen die Sensitivität durch zwei Lösungsansätze zu verbessern, einerseits durch die Kombination verschiedener EKG-Kriterien und andererseits durch eine Adjustierung der EKG-Kriterien an den mittels Bioimpedanz gemessenen Fettmassenanteil. Die Kombination verschiedener EKG-Kriterien erzielte eine deutlich erhöhte Sensitivität von >70 %. Auch die Anpassung der EKG-Kriterien an den individuellen Fettmassenanteil könnte ein hilfreicher Lösungsansatz zur Verbesserung der Sensitivität bei Adipositas darstellen.

6. Literaturverzeichnis

- Abächerli, R.; Zhou, L.; Schmid, J.-J.; Kobza, R.; Niggli, B.; Frey, F. et al. (2009):** Correlation relationship assessment between left ventricular hypertrophy voltage criteria and body mass index. In: *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 14 (4), S. 381–388.
- Agarwal, R.; Nissenson, A. R.; Battle, D.; Coyne, D. W.; Trout, J.R.; Warnock, D. G. (2003):** Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. In: *The American Journal of Medicine* 115 (4), S. 291–297.
- Alfakih, K.; Bloomer, T.; Bainbridge, S.; Bainbridge, G.; Ridgway, J.; Williams, G. et al. (2004a):** A comparison of left ventricular mass between two-dimensional echocardiography, using fundamental and tissue harmonic imaging, and cardiac MRI in patients with hypertension. In: *European Journal of Radiology* 52 (2), S. 103–109.
- Alfakih, K.; Plein, S.; Thiele, H.; Jones, T.; Ridgway, J. P.; Sivananthan, M. U. (2003):** Normal human left and right ventricular dimensions for MRI as assessed by turbo gradient echo and steady-state free precession imaging sequences. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 17 (3), S. 323–329.
- Alfakih, K.; Walters, K.; Jones, T.; Ridgway, J.; Hall, A. S.; Sivananthan, M. (2004b):** New gender-specific partition values for ECG criteria of left ventricular hypertrophy: recalibration against cardiac MRI. In: *Hypertension* 44 (2), S. 175–179.
- Angeli, F.; Verdecchia, P.; Iacobellis, G.; Reboldi, G. (2014):** Usefulness of QRS voltage correction by body mass index to improve electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension. In: *The American Journal of Cardiology* 114 (3), S. 427–432.
- Aoki, J.; Ikari, Y.; Nakajima, H.; Mori, M.; Sugimoto, T.; Hatori, M. et al. (2005):** Clinical and pathologic characteristics of dilated cardiomyopathy in hemodialysis patients. In: *Kidney International* 67 (1), S. 333–340.
- Armstrong, A. C.; Gidding, S.; Gjesdal, O.; Wu, C.; Bluemke, D. A.; Lima, J. A. C. (2012):** LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes,

and medical practice. In: *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging* 5 (8), S. 837–848.

Barkhausen, J.; Ruehm, S. G.; Goyen, M.; Buck, T.; Laub, G.; Debatin, J. F. (2001): MR evaluation of ventricular function: true fast imaging with steady-state precession versus fast low-angle shot cine MR imaging: feasibility study. In: *Radiology* 219 (1), S. 264–269.

Bella, J. N.; Devereux, R. B.; Roman, M. J.; O’Grady, M. J.; Welty, T. K.; Lee, E. T. et al. (1998): Relations of Left Ventricular Mass to Fat-Free and Adipose Body Mass The Strong Heart Study. In: *Circulation* 98 (23), S. 2538–2544.

Bellenger, N. G.; Marcus, N. J.; Davies, C.; Yacoub, M.; Banner, N. R.; Pennell, D. J. (2000): Left ventricular function and mass after orthotopic heart transplantation. A comparison of cardiovascular magnetic resonance with echocardiography. In: *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 19 (5), S. 444–452.

Blackburn, H. (1969): Electrocardiographic classification for population comparisons. The Minnesota code. In: *Journal of Electrocardiology* 2 (1), S. 5–9.

Bland, J. M.; Altman, D. (1986): Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. In: *The Lancet* 327 (8476), S. 307–310.

Bluemke, D. A.; Kronmal, R. A.; Lima, J. A. C.; Liu, K.; Olson, J.; Burke, G. L. et al. (2008): The relationship of left ventricular mass and geometry to incident cardiovascular events: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. In: *Journal of the American College of Cardiology* 52 (25), S. 2148–2155.

Bortz, J.; Lienert, G. A. (2008): *Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung: Leitfaden für die verteilungsfreie Analyse kleiner Stichproben*: Springer-Verlag Heidelberg.

Bottini, P. B.; Carr, A. A.; Prisant, L. M.; Flickinger, F. W.; Allison, J. D.; Gottdiener, J. S. (1995): Magnetic resonance imaging compared to echocardiography to assess left ventricular mass in the hypertensive patient. In: *American Journal of Hypertension* 8 (3), S. 221–228.

Brancati, F. L.; Whelton, P. K.; Randall, B. L.; Neaton, J. D.; Stamler, J.; Klag, M. J. (1997): Risk of end-stage renal disease in diabetes mellitus: a prospective cohort study

of men screened for MRFIT. In: *The Journal of the American Medical Association* (23), S. 2069–2074.

Brumback, L. C.; Kronmal, R.; Heckbert, S. R.; Ni, H.; Hundley, W. G.; Lima, J. A. et al. (2010): Body size adjustments for left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance and their impact on left ventricular hypertrophy classification. In: *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 26 (4), S. 459–468.

Buchner, S.; Debl, K.; Haimerl, J.; Djavidani, B.; Poschenrieder, F.; Feuerbach, S. et al. (2009): Electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy in aortic valve disease: evaluation of ECG criteria by cardiovascular magnetic resonance. In: *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 11 (1), S. 18.

Calderón, A.; Barrios, V.; Escobar, C.; Ferrer, E.; Barrios, S.; González-Pedel, V. et al. (2010): Detection of left ventricular hypertrophy by different electrocardiographic criteria in clinical practice. Findings from the Sara study. In: *Clinical and Experimental Hypertension* 32 (3), S. 145–153.

Casale, P. N.; Devereux, R. B.; Alonso, D. R.; Campo, E.; Kligfield, P. (1987): Improved sex-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer interpretation of electrocardiograms: validation with autopsy findings. In: *Circulation* 75 (3), S. 565–572.

Casale, P. N.; Devereux, R. B.; Kligfield, P.; Eisenberg, R. R.; Miller, D. H.; Chaudhary, B. S. et al. (1985): Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: development and prospective validation of improved criteria. In: *Journal of the American College of Cardiology* 6 (3), S. 572–580.

Casale, P. N.; Devereux, R. B.; Milner, M.; Zullo, G.; Harshfield, G. A.; Pickering, T. G. et al. (1986): Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. In: *Annals of Internal Medicine* 105 (2), S. 173–178.

Cerasola, G.; Nardi, E.; Palermo, A.; Mulè, G.; Cottone, S. (2011): Epidemiology and pathophysiology of left ventricular abnormalities in chronic kidney disease. A review. In: *Mortality* 12, S. 15.

- Childs, H.; Ma, L.; Ma, M.; Clarke, J.; Cocker, M.; Green, J. et al.** (2011): Comparison of long and short axis quantification of left ventricular volume parameters by cardiovascular magnetic resonance, with ex-vivo validation. In: *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 13 (1), S. 40.
- Chinali, M.; Aurigemma, G. P.** (2010): Refining patterns of left ventricular hypertrophy using cardiac MRI: “brother, can you spare a paradigm?”. In: *Circulation: Cardiovascular Imaging* 3 (2), S. 129–131.
- Chirinos, J. A.; Segers, P.; Buyzere, M. L. de; Kronmal, R. A.; Raja, M. W.; Bacquer, D. de et al.** (2010): Left ventricular mass. Allometric scaling, normative values, effect of obesity, and prognostic performance. In: *Hypertension* 56 (1), S. 91–98.
- Chiu, D. Y. Y.; Green, D.; Abidin, N.; Sinha, S.; Kalra, P. A.** (2014): Echocardiography in hemodialysis patients: uses and challenges. In: *American Journal of Kidney Diseases* 64 (5), S. 804–816.
- Chrispin, J.; Jain, A.; Soliman, E. Z.; Guallar, E.; Alonso, A.; Heckbert, S. R. et al.** (2014): Association of electrocardiographic and imaging surrogates of left ventricular hypertrophy with incident atrial fibrillation: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). In: *Journal of the American College of Cardiology* 63 (19), S. 2007–2013.
- Codella, N. C. F.; Lee, H. Y.; Fieno, D. S.; Chen, D. W.; Hurtado-Rua, S.; Kochar, M. et al.** (2012): Improved Left Ventricular Mass Quantification with Partial Voxel Interpolation. In-Vivo and Necropsy Validation of a Novel Cardiac MRI Segmentation Algorithm. In: *Circulation: Cardiovascular Imaging* 5 (1), S. 137–146.
- Collins, A. J.; Foley, R. N.; Chavers, B.; Gilbertson, D.; Herzog, C.; Johansen, K. et al.** (2012): 'United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States. In: *American Journal of Kidney Diseases* 59 (Supplement 1), S. 7.
- Collins, A. J.; Foley, R. N.; Gilbertson, D. T.; Chen, S.-C.** (2009): The state of chronic kidney disease, ESRD, and morbidity and mortality in the first year of dialysis. In: *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 4 (Supplement 1), S. 5–11.

- Courand, P.-Y.; Grandjean, A.; Harbaoui, B.; Charles, P.; Paget, V.; Khettab, F.** et al. (2015): R wave in aVL lead is a robust index of left ventricular hypertrophy: a cardiac MRI study. In: *American Journal of Hypertension* 28 (8), S. 1038–1048.
- Cuspidi, C.; Meani, S.; Negri, F.; Giudici, V.; Valerio, C.; Sala, C.** et al. (2009): Indexation of left ventricular mass to body surface area and height to allometric power of 2.7. Is the difference limited to obese hypertensives? In: *Journal of Human Hypertension* 23 (11), S. 728.
- Cuspidi, C.; Rescaldani, M.; Sala, C.; Grassi, G.** (2014): Left-ventricular hypertrophy and obesity: a systematic review and meta-analysis of echocardiographic studies. In: *Journal of Hypertension* 32 (1), S. 16–25.
- Daniels, S. R.; Meyer, R. A.; Liang, Y.; Bove, K. E.** (1988): Echocardiographically determined left ventricular mass index in normal children, adolescents and young adults. In: *Journal of the American College of Cardiology* 12 (3), S. 703–708.
- Data Input GmbH (2005): Das B.I.A.-Kompendium 3. Ausgabe. Unter Mitarbeit von Kompendium. Online verfügbar unter www.data-input.de/media/pdf-deutsch/Kompendium_III_Ausgabe_2009.pdf, zuletzt geprüft am 15.10.2020.
- Devereux, R. B.; Alonso, D. R.; Lutas, E. M.; Gottlieb, G. J.; Campo, E.; Sachs, I.** et al. (1986): Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. In: *The American Journal of Cardiology* 57 (6), S. 450–458.
- Devereux, R. B.; Reichel, N.** (1977): Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. In: *Circulation* 55 (4), S. 613–618.
- Di Lullo, L.; Gorini, A.; Russo, D.; Santoboni, A.; Ronco, C.** (2015): Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease Patients: From Pathophysiology to Treatment. In: *Cardiorenal Medicine* 5 (4), S. 254–266.
- Dodge, H. T.; Sandler, H.; Ballew, D. W.; Lord, J. D.** (1960): The use of biplane angiocardiology for the measurement of left ventricular volume in man. In: *American Heart Journal* 60 (5), S. 762–776.

- Du Bois, D.; Du Bois, E. F.** (1916): Clinical calorimetry: tenth paper a formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. In: *Archives of Internal Medicine* 17 (6-2), S. 863–871.
- Dubin, S.; Zietz, S.** (Hg.) (1996): Body surface estimation. A critical evaluation. Proceedings of the 1996 Fifteenth Southern Biomedical Engineering Conference (IEEE). S. 397-400.
- Estes, E. H.; Zhang, Z.-m.; Li, Y.; Tereschenko, L. G.; Soliman, E. Z.** (2015): The Romhilt-Estes left ventricular hypertrophy score and its components predict all-cause mortality in the general population. In: *American Heart Journal* 170 (1), S. 104–109.
- Fellström, B. C.; Jardine, A. G.; Schmieder, R. E.; Holdaas, H.; Bannister, K.; Beutler, J.** et al. (2009): Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. In: *New England Journal of Medicine* 360 (14), S. 1395–1407.
- Fieno, D. S.; Jaffe, W. C.; Simonetti, O. P.; Judd, R. M.; Finn, J. P.** (2002): TrueFISP: assessment of accuracy for measurement of left ventricular mass in an animal model. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 15 (5), S. 526–531.
- Finn, J. P.; Nael, K.; Deshpande, V.; Ratib, O.; Laub, G.** (2006): Cardiac MR imaging: state of the technology. In: *Radiology* 241 (2), S. 338–354.
- Flachskampf, F. A.; Angermann, C.** (2007): Praxis der Echokardiographie: das Referenzwerk zur echokardiographischen Diagnostik. 2. Aufl. Stuttgart, Deutschland: Thieme.
- Flegal, K. M.; Carroll, M. D.; Kit, B. K.; Ogden, C. L.** (2012): Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. In: *The Journal of the American Medical Association* 307 (5), S. 491–497.
- Foley, R. N.; Curtis, B. M.; Randell, E. W.; Parfrey, P. S.** (2010): Left ventricular hypertrophy in new hemodialysis patients without symptomatic cardiac disease. In: *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 5 (5), CJN-07761109.
- Foley, R. N.; Parfrey, P. S.; Harnett, J. D.; Kent, G. M.; Murray, D. C.; Barre, P. E.** (1995): The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. In: *Journal of the American Society of Nephrology* 5 (12), S. 2024–2031.

- Foley, R. N.; Parfrey, P. S.; Sarnak, M. J.** (1998): Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. In: *Journal of the American Society of Nephrology* 9 (12 Suppl), S. 23.
- Fraley, M. A.; Birchem, J. A.; Senkottaiyan, N.; Alpert, M. A.** (2005): Obesity and the electrocardiogram. In: *Obesity Reviews: An official journal of the International Association for the Study of Obesity* 6 (4), S. 275–281.
- François, C. J.; Fieno, D. S.; Shors, S. M.; Finn, J. P.** (2004): Left ventricular mass: manual and automatic segmentation of true FISP and FLASH cine MR images in dogs and pigs. In: *Radiology* 230 (2), S. 389–395.
- Frei, U.; Schober-Halstenberg, H.-J.** (2008): Nierenersatztherapie in Deutschland. Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006/2007. Projekt QuaSi Niere gGmbH. Online verfügbar unter <http://www.bundesverband-niere.de/bundesverband/quasi-niere/jahresberichte.html>, zuletzt aktualisiert am 15.10.2020.
- Gandy, S. J.; Lambert, M.; Belch, J.; Cavin, I.; Crowe, E.; Littleford, R. et al.** (2016): 3T MRI investigation of cardiac left ventricular structure and function in a UK population: The tayside screening for the prevention of cardiac events (TASCFORCE) study. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 44 (5), S. 1186–1196.
- Gardin, J. M.; McClelland, R.; Kitzman, D.; Lima, J. A.C.; Bommer, W.; Klopfenstein, H.S. et al.** (2001): M-Mode echocardiographic predictors of six- to seven-year incidence of coronary heart disease, stroke, congestive heart failure, and mortality in an elderly cohort (the cardiovascular health study). In: *The American Journal of Cardiology* 87 (9), S. 1051–1057.
- Germain, P.; Roul, G.; Kastler, B.; MOSSARD, J.-M.; Bareiss, P.; Sacrez, A.** (1992): Inter-study variability in left ventricular mass measurement Comparison between M-mode echography and MRI. In: *European heart journal* 13 (8), S. 1011–1019.
- Gertsch, M.** (2008): Das EKG: Auf einen Blick und im Detail. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer.

- Glassock, R. J.; Pecoits-Filho, R.; Barbareto, S.** (2010): Increased Left Ventricular Mass in Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease. What Are the Implications? In: *Dialysis and Transplantation* 39 (1), S. 16–19.
- Glassock, R. J.; Pecoits-Filho, R.; Barberato, S. H.** (2009): Left ventricular mass in chronic kidney disease and ESRD. In: *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 4 (Supplement 1), S. 79-91.
- Go, A. S.; Chertow, G. M.; Fan, D.; McCulloch, C. E.; Hsu, C.-y.** (2004): Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. In: *New England Journal of Medicine* 351 (13), S. 1296–1305.
- Gross, M.-L.; Ritz, E.** (2008): Hypertrophy and fibrosis in the cardiomyopathy of uremia-beyond coronary heart disease. In: *Seminars in Dialysis* 21 (4), S. 308–318.
- Grothues, F.; Smith, G. C.; Moon, J.C.C.** (2002): Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. In: *American College of Cardiology: Current Journal Review* 11 (6), S. 44–45.
- Gubner, R.; Ungerleider, H.** (1943): Electrocardiographic criteria of left ventricular hypertrophy: factors determining the evolution of the electrocardiographic patterns in hypertrophy and bundle branch block. In: *Archives of Internal Medicine* 72 (2), S. 196–209.
- Guenzinger, R.; Wildhirt, S. M.; Voegele, K.; Wagner, I.; Schwaiger, M.; Bauernschmitt, R. et al.** (2008): Comparison of magnetic resonance imaging and transthoracic echocardiography for the identification of LV mass and volume regression indices 6 months after mitral valve repair. In: *Journal of Cardiac Surgery* 23 (2), S. 126–132.
- Gutiérrez, O. M.; Mannstadt, M.; Isakova, T.; Rauh-Hain, J. A.; Tamez, H.; Shah, A. et al.** (2008): Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. In: *New England Journal of Medicine* 359 (6), S. 584–592.
- Hammer, F.; Krane, V.; Stork, S.; Roser, C.; Hofmann, K.; Pollak, N. et al.** (2014): Rationale and design of the Mineralocorticoid Receptor Antagonists in End-Stage Renal Disease Study (MiREnDa). In: *Nephrology Dialysis Transplantation: Official*

publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 29 (2), S. 400–405.

Hammer, F.; Malzahn, U.; Donhauser, J.; Betz, C.; Schneider, M. P.; Grupp, C. et al. (2019): A randomized controlled trial of the effect of spironolactone on left ventricular mass in hemodialysis patients. In: *Kidney International* 95 (4), S. 983–991.

Hancock, E. W.; Deal, B. J.; Mirvis, D. M.; Okin, P.; Kligfield, P.; Gettes, L. S. et al. (2009): AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part V: electrocardiogram changes associated with cardiac chamber hypertrophy: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. In: *Journal of the American College of Cardiology* 53 (11), S. 992–1002.

Hanley, J. A.; McNeil, B. J. (1983): A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. In: *Radiology* 148 (3), S. 839–843.

Harnett, J. D.; Murphy, B.; Collingwood, P.; Purchase, P.; Kent, G.; Parfrey, P. S. (1993): The reliability and validity of echocardiographic measurement of left ventricular mass index in hemodialysis patients. In: *Nephron* 65 (2), S. 212–214.

Hendel, R. C.; Patel, M. R.; Kramer, C. M.; Poon, M.; Carr, J. C.; Gerstad, N. A. et al. (2006): ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. In: *Journal of the American College of Cardiology* 48 (7), S. 1475–1497.

- Henry, R. M. A.; Kostense, P. J.; Bos, G.; Dekker, J. M.; Nijpels, G.; Heine, R. J. et al.** (2002): Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study. In: *Kidney International* 62 (4), S. 1402–1407.
- Hense, H.-W.; Gneiting, B.; Muscholl, M.; Broeckel, U.; Kuch, B.; Doering, A. et al.** (1998): The associations of body size and body composition with left ventricular mass: impacts for indexation in adults. In: *Journal of the American College of Cardiology* 32 (2), S. 451–457.
- Herold, Gerd** (2014): Innere Medizin. Ausgabe 2014. Köln: Herold.
- Herzog, C. A.** (2003): Cardiac arrest in dialysis patients: approaches to alter an abysmal outcome. In: *Kidney International* 63, S. S197-S200.
- Hsu, S.; Nagayama, T.; Koitabashi, N.; Zhang, M.; Zhou, L.; Bedja, D. et al.** (2009): Phosphodiesterase 5 inhibition blocks pressure overload-induced cardiac hypertrophy independent of the calcineurin pathway. In: *Cardiovascular Research* 81 (2), S. 301–309.
- Hudsmith, L.; Petersen, S.; Francis, J.; Robson, M.; Neubauer, S.** (2005): Normal Human Left and Right Ventricular and Left Atrial Dimensions Using Steady State Free Precession Magnetic Resonance Imaging. In: *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 7 (5), S. 775–782.
- Hundley, W. G.; Bluemke, D. A.; Finn, J. P.; Flamm, S. D.; Fogel, M. A.; Friedrich, M. G. et al.** (2010): ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. In: *Journal of the American College of Cardiology* 55 (23), S. 2614–2662.
- Hunold, P.; Vogt, F.; Heemann, U.; Zimmermann, U.; Barkhausen, J.** (2003): Myocardial Mass and Volume Measurement of Hypertrophic Left Ventricles by MRI—Study in Dialysis Patients Examined Before and After Dialysis. In: *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 5 (4), S. 553–561.
- Isakova, T.; Xie, H.; Yang, W.; Xie, D.; Anderson, A. H.; Scialla, J. et al.** (2011): Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients

with chronic kidney disease. In: *The Journal of the American Medical Association* 305 (23), S. 2432–2439.

Jager, D. J. de; Grootendorst, D. C.; Jager, K. J.; van Dijk, P. C.; Tomas, L. M. J.; Ansell, D. et al. (2009): Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. In: *The Journal of the American Medical Association* 302 (16), S. 1782–1789.

Jain, A.; Tandri, H.; Dalal, D.; Chahal, H.; Soliman, E. Z.; Prineas, R. J. et al. (2010): Diagnostic and prognostic utility of electrocardiography for left ventricular hypertrophy defined by magnetic resonance imaging in relationship to ethnicity: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). In: *American Heart Journal* 159 (4), S. 652–658.

Janik, M.; Cham, M. D.; Ross, M. I.; Wang, Y.; Codella, N.; Min, J. K. et al. (2008): Effects of papillary muscles and trabeculae on left ventricular quantification: increased impact of methodological variability in patients with left ventricular hypertrophy. In: *Journal of Hypertension* 26 (8), S. 1677–1685.

Jensen, M. D.; Ryan, D. H.; Apovian, C. M.; Ard, J. D.; Comuzzie, A. G.; Donato, K. A. et al. (2014): 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. In: *Journal of the American College of Cardiology* 63 (25 Part B), S. 2985–3023.

Jha, V.; Garcia-Garcia, G.; Iseki, K.; Li, Z.; Naicker, S.; Plattner, B. et al. (2013): Chronic kidney disease. Global dimension and perspectives. In: *The Lancet* 382 (9888), S. 260–272.

Kannel, W.; Gordon, T.; Offutt, D. (1969): Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram: prevalence, incidence, and mortality in the Framingham study. In: *Annals of Internal Medicine* 71 (1), S. 89–105.

Katz, J.; Milliken, M. C.; Stray-Gunderson, J.; Buja, L. M.; Parkey, R. W.; Mitchell, J. H. et al. (1988): Estimation of myocardial mass in man using MRI. In: *Radiology* 169 (2), S. 495–498.

- Keller, A. M.; Peshock, R. M.; Malloy, C. R.; Buja, L. M.; Nunnally, R.; Parkey, R. W. et al. (1986):** In vivo measurement of myocardial mass using nuclear magnetic resonance imaging. In: *Journal of the American College of Cardiology* 8 (1), S. 113–117.
- Klag, M. J.; Whelton, P. K.; Randall, B. L.; Neaton, J. D.; Brancati, F. L.; Ford, C. E. et al. (1996):** Blood pressure and end-stage renal disease in men. In: *New England Journal of Medicine* 334 (1), S. 13–18.
- Klein, Silvia; Lottmann, Kathrin; Gierling, Patrick; Bleß, Hans-Holger (2014):** Status quo und Zukunft der Heimdialyse. 1. Aufl. Baden-Baden: Nomos Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG (Forschung und Entwicklung im Gesundheitswesen, 5).
- Klinge, Rainer; Klinge, Sybille (2011):** EKG-Auswertung leicht gemacht. 7. Aufl. Stuttgart: Georg-Thieme Verlag.
- Konno, T.; Nagata, Y.; Teramoto, R.; Fujino, N.; Nomura, A.; Tada, H. et al. (2016):** Usefulness of Electrocardiographic Voltage to Determine Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. In: *The American Journal of Cardiology* 117 (3), S. 443–449.
- Kopple, J. D. (2001):** National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. In: *American Journal of Kidney Diseases* 37 (1), S. S66-S70.
- Koren, M. J.; Devereux, R. B.; Casale, P. N.; Savage, D. D.; Laragh, J. H. (1991):** Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. In: *Annals of Internal Medicine* 114 (5), S. 345–352.
- Krachler, B.; Völgyi, E.; Savonen, K.; Tylavsky, F. A.; Alén, M.; Cheng, S. (2013):** BMI and an anthropometry-based estimate of fat mass percentage are both valid discriminators of cardiometabolic risk. A comparison with DXA and bioimpedance. In: *Journal of Obesity* 2013.
- Krane, V.; Winkler, K.; Drechsler, C.; Lilienthal, J.; März, W.; Wanner, C. (2008):** Effect of atorvastatin on inflammation and outcome in patients with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis. In: *Kidney International* 74 (11), S. 1461–1467.

- Kreitner, K. F.; Sanstede, J.** (2004): Leitlinien für den Einsatz der MR-Tomographie in der Herzdiagnostik. In: *Fortschr. Roentgenstr* 176, S. 1185–1193.
- Kwecien, R.; Kopp-Schneider, A.; Blettner, M.** (2011): Concordance analysis: part 16 of a series on evaluation of scientific publications. In: *Deutsches Arzteblatt international* 108 (30), S. 515–521.
- Landis, J. R.; Koch, G. G.** (1977): The measurement of observer agreement for categorical data. In: *Biometrics* 33 (1), S. 159–174.
- Lang, R. M.; Badano, L. P.; Mor-Avi, V.; Afilalo, J.; Armstrong, A.; Ernande, L.** et al. (2015): Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. In: *European Heart Journal Cardiovascular Imaging* 16 (3), S. 233–270.
- Lang, R. M.; Bierig, M.; Devereux, R. B.; Flachskampf, F. A.; Foster, E.; Pellikka, P. A.** et al. (2005): Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. In: *Journal of the American Society of Echocardiography* 18 (12), S. 1440–1463.
- Lauer, M. S.; Anderson, K. M.; Levy, D.** (1992): Separate and joint influences of obesity and mild hypertension on left ventricular mass and geometry: the Framingham Heart Study. In: *Journal of the American College of Cardiology* 19 (1), S. 130–134.
- Levey, A. S.; Coresh, J.** (2012): Chronic kidney disease. In: *The Lancet* 379 (9811), S. 165–180.
- Levey, A. S.; Coresh, J.; Balk, E.; Kausz, A. T.; Levin, A.; Steffes, M. W.** et al. (2003): National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease. Evaluation, classification, and stratification. In: *Annals of Internal Medicine* 139 (2), S. 137–147.
- Levey, A. S.; Eckardt, K.-U.; Tsukamoto, Y.; Levin, A.; Coresh, J.; Rossert, J.** et al. (2005): Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement

from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). In: *Kidney International* 67 (6), S. 2089–2100.

Levy, D.; Anderson, K. M.; Savage, D. D.; Kannel, W. B.; Christiansen, J. C. (1988): Echocardiographically detected Left ventricular hypertrophy: Prevalence and risk factors. In: *Annals of Internal Medicine* 108 (1), S. 7–13.

Levy, D.; Garrison, R. J.; Savage, D. D.; Kannel, W. B.; Castelli, W. P. (1990a): Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. In: *New England Journal of Medicine* 322 (22), S. 1561–1566.

Levy, D.; Labib, S. B.; Anderson, K. M.; Christiansen, J. C.; Kannel, W. B.; Castelli, W. P. (1990b): Determinants of sensitivity and specificity of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. In: *Circulation* 81 (3), S. 815–820.

Lewis, T. (1914): Observations upon ventricular hypertrophy with special referenceto preponderance of one or the other chamber. In: *Heart* 5 (367), S. 1913-1914.

Lindeman, R. D.; Tobin, J.; Shock, N. W. (1985): Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 33 (4), S. 278–285.

London, G. M.; Pannier, B.; Guerin, A. P.; Blacher, J.; Marchais, S. J.; Darne, B. et al. (2001): Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. In: *Journal of the American Society of Nephrology* 12 (12), S. 2759–2767.

Maceira, A.; Prasad, S.; Khan, M.; Pennell, D. (2006): Normalized Left Ventricular Systolic and Diastolic Function by Steady State Free Precession Cardiovascular Magnetic Resonance. In: *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 8 (3), S. 417–426.

Macfarlane, P. W.; Lawrie, T. D. V. (1989): *Comprehensive Electrocardiology: Theory and Practice in Health and Disease*. 1. Aufl. New York: Pergamon Press.

MacRae, J. M.; Levin, A.; Belenkie, I. (2006): The cardiovascular effects of arteriovenous fistulas in chronic kidney disease: a cause for concern? In: *Seminars in Dialysis* 19 (5), S. 349–352.

- Malik, J.; Tuka, V.; Mokrejsova, M.; Holaj, R.; Tesar, V.** (2009): Mechanisms of chronic heart failure development in end-stage renal disease patients on chronic hemodialysis. In: *Physiological Research* 58 (5), S. 613.
- Manjunath, G.; Tighiouart, H.; Coresh, J.; MacLeod, B.; Salem, D. N.; Griffith, J. L.** et al. (2003a): Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. In: *Kidney International* 63 (3), S. 1121–1129.
- Manjunath, G.; Tighiouart, H.; Ibrahim, H.; MacLeod, B.; Salem, D. N.; Griffith, J. L.** et al. (2003b): Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. In: *Journal of the American College of Cardiology* 41 (1), S. 47–55.
- Mark, P. B.; Patel, R. K.; Jardine, A. G.** (2007): Are we overestimating left ventricular abnormalities in end-stage renal disease? In: *Nephrology Dialysis Transplantation: Official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 22 (7), S. 1815–1819.
- Martin, L. C.; Barretti, P.; Cornejo, I. V.; Felipe, M. J.; Forti, A. H.; Matsubara, B. B.** et al. (2003): Influence of Fluid Volume Variations on the Calculated Value of the Left Ventricular Mass Measured by Echocardiogram in Patients Submitted to Hemodialysis. In: *Renal Failure* 25 (1), S. 43–53.
- Martin, L. C.; Franco, R. J. S.; Gavras, I.; Matsubara, B. B.; Garcia, S.; Caramori, J. T.** et al. (2004): Association between hypervolemia and ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. In: *American Journal of Hypertension* 17 (12), S. 1163–1169.
- Mathew, J.; Lonn, E.; Johnstone, D.; Probstfield, J.; Arnold, M.; Baird, M.** et al. (2000): Left ventricular hypertrophy predicts death and development of heart failure in high risk patients without systolic dysfunction. In: *Journal of the American College of Cardiology* 35 (2), S. 212a.
- Mathew, J.; Sleight, P.; Lonn, E.; Johnstone, D.; Pogue, J.; Yi, Q.** et al. (2001): Reduction of Cardiovascular Risk by Regression of Electrocardiographic Markers of Left Ventricular Hypertrophy by the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Ramipril. In: *Circulation* 104 (14), S. 1615–1621.

- McNemar, Q.** (1947): Note on the sampling error of the difference between correlated proportions or percentages. In: *Psychometrika* 12 (2), S. 153–157.
- McPhie, J.** (1958): Left ventricular hypertrophy. Electrocardiographic diagnosis. In: *Australasian Annals of Medicine* 7 (4), S. 317–327.
- Middleton, R. J.; Parfrey, P. S.; Foley, R. N.** (2001): Left ventricular hypertrophy in the renal patient. In: *Journal of the American Society of Nephrology* 12 (5), S. 1079–1084.
- Missouris, C. G.; Forbat, S. M.; Singer, D. R. J.; Markandu, N. D.; Underwood, R.; MacGregor, G. A.** (1996): Echocardiography overestimates left ventricular mass: a comparative study with magnetic resonance imaging in patients with hypertension. In: *Journal of Hypertension* 14 (8), S. 1005–1010.
- Molloy, T. J.; Okin, P. M.; Devereux, R. B.; Kligfield, P.** (1992): Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy by the simple QRS voltage-duration product. In: *Journal of the American College of Cardiology* 20 (5), S. 1180–1186.
- Mooij, C. F.; Wit, C. J. de; Graham, D. A.; Powell, A. J.; Geva, T.** (2008): Reproducibility of MRI measurements of right ventricular size and function in patients with normal and dilated ventricles. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 28 (1), S. 67–73.
- Moon, J. C. C.; Lorenz, C. H.; Francis, J. M.; Smith, G. C.; Pennell, D. J.** (2002): Breath-hold FLASH and FISP cardiovascular MR imaging. Left ventricular volume differences and reproducibility. In: *Radiology* 223 (3), S. 789–797.
- Mosteller, R. D.** (1987): Simplified calculation of body-surface area. In: *The New England Journal of Medicine* 317 (17), S. 1098.
- Murphy, M. L.; Thenabadu, P. N.; Soyza, N. de; Meade, J.; Doherty, J. E.; Baker, B. J.** (1985): Sensitivity of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy according to type of cardiac disease. In: *The American Journal of Cardiology* 55 (5), S. 545–549.
- Myerson, S. G.; Montgomery, H. E.; World, M. J.; Pennell, D. J.** (2002): Left Ventricular Mass. Reliability of M-Mode and 2-Dimensional Echocardiographic Formulas. In: *Hypertension* 40 (5), S. 673–678.

- Naito, Y.; Tsujino, T.; Matsumoto, M.; Sakoda, T.; Ohyanagi, M.; Masuyama, T.** (2009): Adaptive response of the heart to long-term anemia induced by iron deficiency. In: *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology* 296 (3), S. 93.
- Norgan, N. G.** (2005): Laboratory and field measurements of body composition. In: *Public health nutrition* 8 (7a), S. 1108–1122.
- Norman, J. E.; Levy, D.** (1995): Improved electrocardiographic detection of echocardiographic left ventricular hypertrophy. Results of a correlated data base approach. In: *Journal of the American College of Cardiology* 26 (4), S. 1022–1029.
- Norman, J. E.; Levy, D.; Campbell, G.; Bailey, J. J.** (1993): Improved detection of echocardiographic left ventricular hypertrophy using a new electrocardiographic algorithm. In: *Journal of the American College of Cardiology* 21 (7), S. 1680–1686.
- Okin, P. M.; Devereux, R. B.; Jern, S.; Kjeldsen, S. E.; Julius, S.; Dahlöf, B. et al.** (2000): Baseline characteristics in relation to electrocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. In: *Hypertension* 36 (5), S. 766–773.
- Okin, P. M.; Devereux, R. B.; Jern, S.; Kjeldsen, S. E.; Julius, S.; Nieminen, M. S. et al.** (2003): Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol. In: *Circulation* 108 (6), S. 684–690.
- Okin, P. M.; Hille, D. A.; Kjeldsen, S. E.; Devereux, R. B.** (2017): Combining ECG criteria for left ventricular hypertrophy improves risk prediction in patients with hypertension. In: *Journal of the American Heart Association* 6 (11), e007564.
- Okin, P. M.; Roman, M. J.; Devereux, R. B.; Kligfield, P.** (1995): Electrocardiographic identification of increased left ventricular mass by simple voltage-duration products. In: *Journal of the American College of Cardiology* 25 (2), S. 417–423.
- Okin, P. M.; Roman, M. J.; Devereux, R. B.; Kligfield, P.** (1996): ECG identification of left ventricular hypertrophy: Relationship of test performance to body habitus. In: *Journal of Electrocardiology* 29 (Supplement 1), S. 256–261.
- Okumura, K.; Io, H.; Matsumoto, M.; Seto, T.; Takagi, M.; Masuda, A. et al.** (2013): Predictive factors associated with change rates of LV hypertrophy and renal dysfunction in CKD patients. In: *Clinical Nephrology* 79 (1), S. 7–14.

- Ortiz, A.; Covic, A.; Fliser, D.; Fouque, D.; Goldsmith, D.; Kanbay, M. et al. (2014):** Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. In: *The Lancet* 383 (9931), S. 1831–1843.
- Oseni, A. O.; Qureshi, W. T.; Almahmoud, M. F.; Bertoni, A. G.; Bluemke, D. A.; Hundley, W. G. et al. (2016):** Left ventricular hypertrophy by ECG versus cardiac MRI as a predictor for heart failure. In: *Heart* (103), 49-54.
- Paoletti, E.; Bellino, D.; Cassottana, P.; Rolla, D.; Cannella, G. (2005):** Left ventricular hypertrophy in nondiabetic predialysis CKD. In: *American Journal of Kidney Diseases* 46 (2), S. 320–327.
- Papavassiliu, T.; Kuhl, H. P.; Schroder, M.; Suselbeck, T.; Bondarenko, O.; Bohm, C. K. et al. (2005):** Effect of endocardial trabeculae on left ventricular measurements and measurement reproducibility at cardiovascular MR imaging. In: *Radiology* 236 (1), S. 57–64.
- Park, M.; Hsu, C.-y.; Li, Y.; Mishra, R. K.; Keane, M.; Rosas, S. E. et al. (2012):** Associations between kidney function and subclinical cardiac abnormalities in CKD. In: *Journal of the American Society of Nephrology* 23 (10), S. 1725–1734.
- Pennell, D. J. (2002):** Ventricular volume and mass by CMR. In: *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 4 (4), S. 507–513.
- Perdrix, L.; Mansencal, N.; Cochetoux, B.; Chatellier, G.; Bissery, A.; Diebold, B. et al. (2011):** How to calculate left ventricular mass in routine practice? An echocardiographic versus cardiac magnetic resonance study. In: *Archives of Cardiovascular Diseases* 104 (5), S. 343–351.
- Petersen, S. S.; Pedersen, L. R.; Pareek, M.; Nielsen, M. L.; Diederichsen, S. Z.; Leósdóttir, M. et al. (2017):** Factors associated with diagnostic discrepancy for left ventricular hypertrophy between electrocardiography and echocardiography. In: *Blood Pressure* 26 (1), S. 54–63.
- Pewsner, D.; Juni, P.; Egger, M.; Battaglia, M.; Sundstrom, J.; Bachmann, L. M. (2007):** Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension: systematic review. In: *The British Medical Journal* 335 (7622), S. 711.

- Plein, S.; Bloomer, T. N.; Ridgway, J. P.; Jones, T. R.; Bainbridge, G. J.; Sivanthan, M. U.** (2001): Steady-state free precession magnetic resonance imaging of the heart. Comparison with segmented k-space gradient-echo imaging. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 14 (3), S. 230–236.
- Prisant, L. M.** (2001): Hypertension images: electrocardiographic left ventricular hypertrophy. In: *The Journal of Clinical Hypertension* 3 (6), S. 389–398.
- Rajappan, K.; Bellenger, N. G.; Melina, G.; Di Terlizzi, M.; Yacoub, M. H.; Sheridan, D. J. et al.** (2003): Assessment of left ventricular mass regression after aortic valve replacement—cardiovascular magnetic resonance versus M-mode echocardiography. In: *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 24 (1), S. 59–65.
- Ritz, E.** (2009): Left ventricular hypertrophy in renal disease: beyond preload and afterload. In: *Kidney International* 75 (8), S. 771–773.
- Ritz, E.; Wanner, C.** (2008): The challenge of sudden death in dialysis patients. In: *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 3 (3), S. 920–929.
- Rodrigues, J. C. L.; Amadu, A. M.; Ghosh Dastidar, A.; McIntyre, B.; Szantho, G. V.; Lyen, S. et al.** (2016a): ECG strain pattern in hypertension is associated with myocardial cellular expansion and diffuse interstitial fibrosis: a multi-parametric cardiac magnetic resonance study. In: *European Heart Journal Cardiovascular Imaging* 18 (4), S. 441–450.
- Rodrigues, J. C. L.; McIntyre, B.; Dastidar, A. G.; Lyen, S. M.; Ratcliffe, L. E.; Burchell, A. E. et al.** (2016b): The effect of obesity on electrocardiographic detection of hypertensive left ventricular hypertrophy: recalibration against cardiac magnetic resonance. In: *Journal of Human Hypertension* 30 (3), S. 197–203.
- Roman, M. J.; Kligfield, P.; Devereux, R. B.; Niles, N. W.; Hochreiter, C.; Halle, A. et al.** (1987): Geometric and functional correlates of electrocardiographic repolarization and voltage abnormalities in aortic regurgitation. In: *Journal of the American College of Cardiology* 9 (3), S. 500–508.
- Romhilt, D. W.; Estes, E. H.** (1968): A point-score system for the ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy. In: *American Heart Journal* 75 (6), S. 752–758.

- Ronco, C.** (2011): The cardiorenal syndrome: basis and common ground for a multi-disciplinary patient-oriented therapy. In: *Cardiorenal Medicine* (1), S. 3–4.
- Schillaci, G.; Verdecchia, P.; Borgioni, C.; Ciucci, A.; Guerrieri, M.; Zampi, I. et al.** (1994): Improved electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy. In: *The American Journal of Cardiology* 74 (7), S. 714–719.
- Schmidt, Robert F.; Lang, Florian; Heckmann, Manfred** (2011): Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie. 31. Aufl. Berlin-Heidelberg: Springer.
- Schulz-Menger, J.; Bluemke, D. A.; Bremerich, J.; Flamm, S. D.; Fogel, M. A.; Friedrich, M. G. et al.** (2013): Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) board of trustees task force on standardized post processing. In: *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 15 (5), S. 35.
- Seo, H.-Y.; Lee, S.-P.; Park, J.-B.; Lee, J. M.; Park, E.-A.; Chang, S.-A. et al.** (2015): Discrepancies in Left Ventricular Mass Calculation Based on Echocardiography and Cardiovascular Magnetic Resonance Measurements in Patients with Left Ventricular Hypertrophy. In: *Journal of the American Society of Echocardiography* 28 (10), S. 1194.
- Shastri, S.; Sarnak, M. J.** (2010): Cardiovascular disease and CKD: core curriculum 2010. In: *American Journal of Kidney Diseases* 56 (2), S. 399–417.
- Shirani, J.; Berezowski, K.; Roberts, W. C.** (1995): Quantitative measurement of normal and excessive (cor adiposum) subepicardial adipose tissue, its clinical significance, and its effect on electrocardiographic QRS voltage. In: *The American Journal of Cardiology* 76 (5), S. 414–418.
- Siegel, R. J.; Roberts, W. C.** (1982): Electrocardiographic observations in severe aortic valve stenosis. Correlative necropsy study to clinical, hemodynamic, and ECG variables demonstrating relation of 12-lead QRS amplitude to peak systolic transaortic pressure gradient. In: *American Heart Journal* 103 (2), S. 210–221.

- Sievers, B.; Kirchberg, S.; Bakan, A.; Franken, U.; Trappe, H.-J.** (2004): Impact of papillary muscles in ventricular volume and ejection fraction assessment by cardiovascular magnetic resonance. In: *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 6 (1), S. 9–16.
- Simone, G. de; Daniels, S. R.; Devereux, R. B.; Meyer, R. A.; Roman, M. J.; Divitiis, O. de et al.** (1992): Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. In: *Journal of the American College of Cardiology* 20 (5), S. 1251–1260.
- Simone, G. de; Devereux, R. B.; Roman, M. J.; Alderman, M. H.; Laragh, J. H.** (1994): Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. In: *Hypertension* 23 (5), S. 600–606.
- Simone, G. de; Kizer, J. R.; Chinali, M.; Roman, M. J.; Bella, J. N.; Best, L. G. et al.** (2005): Normalization for body size and population-attributable risk of left ventricular hypertrophy. The Strong Heart Study. In: *American Journal of Hypertension* 18 (2), S. 191–196.
- Simonson, E.** (1962): Differentiation between normal and abnormal in electrocardiography. In: *Academic Medicine* 37 (2), S. 161.
- Sokolow, M.; Lyon, T. P.** (1949): The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. In: *American Heart Journal* 37 (2), S. 161–186.
- Spratt, J. C. S.; Leslie, S. J.; White, A.; Fenn, L.; Turnbull, C.; Northridge, D. B.** (2004): Harmonic imaging improves estimation of left ventricular mass. In: *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 20 (2), S. 107–111.
- Stack, A. G.; Saran, R.** (2002): Clinical correlates and mortality impact of left ventricular hypertrophy among new ESRD patients in the United States. In: *American Journal of Kidney Diseases* 40 (6), S. 1202–1210.
- Stern, A. B.; Klemmer, P. J.** (2011): High-output heart failure secondary to arteriovenous fistula. In: *Hemodialysis International* 15 (1), S. 104–107.

- Stevens, L. A.; Li, S.; Wang, C.; Huang, C.; Becker, B. N.; Bomback, A. S. et al.** (2010): Prevalence of CKD and comorbid illness in elderly patients in the United States: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). In: *American Journal of Kidney Diseases* 55 (3), S. S23-S33.
- Stewart, G. A.; Foster, J.; Cowan, M.; Rooney, E.; McDonagh, T.; Dargie, H. J. et al.** (1999): Echocardiography overestimates left ventricular mass in hemodialysis patients relative to magnetic resonance imaging. In: *Kidney International* 56 (6), S. 2248–2253.
- Sukhija, R.; Aronow, W. S.; Kakar, P.; Levy, J. A.; Lehrman, S. G.; Babu, S.** (2005): Prevalence of echocardiographic left ventricular hypertrophy in persons with systemic hypertension, coronary artery disease, and peripheral arterial disease and in persons with systemic hypertension, coronary artery disease, and no peripheral arterial disease. In: *The American Journal of Cardiology* 96 (6), S. 825–826.
- Sun, G.; French, C. R.; Martin, G. R.; Younghusband, B.; Green, R. C.; Xie, Y.-g. et al.** (2005): Comparison of multifrequency bioelectrical impedance analysis with dual-energy X-ray absorptiometry for assessment of percentage body fat in a large, healthy population. In: *The American Journal of Clinical Nutrition* 81 (1), S. 74–78.
- Takeuchi, M.; Nishikage, T.; Mor-Avi, V.; Sugeng, L.; Weinert, L.; Nakai, H. et al.** (2008): Measurement of left ventricular mass by real-time three-dimensional echocardiography: validation against magnetic resonance and comparison with two-dimensional and m-mode measurements. In: *Journal of the American Society of Echocardiography* 21 (9), S. 1001–1005.
- Teichholz, L. E.; Kreulen, T.; Herman, M. V.; Gorlin, R.** (1976): Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. In: *The American Journal of Cardiology* 37 (1), S. 7–11.
- Thelen, M.; Abegunewardene, N.** (2007): Bildgebende Kardiagnostik: mit MRT, CT, Echokardiographie und anderen Verfahren ; 61 Tabellen. 1. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

- Tonelli, M.; Wiebe, N.; Culeton, B.; House, A.; Rabbat, C.; Fok, M.** et al. (2006): Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. In: *Journal of the American Society of Nephrology* 17 (7), S. 2034–2047.
- Verdecchia, P.** (2003): Improved cardiovascular risk stratification by a simple ECG index in hypertension. In: *American Journal of Hypertension* 16 (8), S. 646–652.
- Verdecchia, P.; Dovellini, E. V.; Gorini, M.; Gozzelino, G.; Lucci, D.; Milletich, A.** et al. (2000): Comparison of electrocardiographic criteria for diagnosis of left ventricular hypertrophy in hypertension: the MAVI study. In: *Italian Heart Journal: Official journal of the Italian Federation of Cardiology* 1 (3), S. 207–215.
- Vogel-Claussen, J.; Finn, J. P.; Gomes, A. S.; Hundley, G. W.; Jerosch-Herold, M.; Pearson, G.** et al. (2006): Left ventricular papillary muscle mass. Relationship to left ventricular mass and volumes by magnetic resonance imaging. In: *Journal of Computer Assisted Tomography* 30 (3), S. 426–432.
- Wachtell, K.; Bella, J. N.; Liebson, P. R.; Gerdtts, E.; Dahlöf, B.; Aalto, T.** et al. (2000): Impact of different partition values on prevalences of left ventricular hypertrophy and concentric geometry in a large hypertensive population. The LIFE study. In: *Hypertension* 35 (1), S. 6–12.
- Wang, H.; Liu, J.; Yao, X.-d.; Li, J.; Yang, Y.; Cao, T.-s.** et al. (2012): Multidirectional myocardial systolic function in hemodialysis patients with preserved left ventricular ejection fraction and different left ventricular geometry. In: *Nephrology Dialysis Transplantation* 27 (12), S. 4422–4429.
- Wanner, C.; Amann, K.; Shoji, T.** (2016): The heart and vascular system in dialysis. In: *The Lancet* 388 (10041), S. 276–284.
- Wanner, C.; Krane, V.; März, W.; Olschewski, M.; Mann, J. F. E.; Ruf, G.** et al. (2005): Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. In: *New England Journal of Medicine* 353 (3), S. 238–248.
- Weiß, Christel** (2013): *Basiswissen Medizinische Statistik*. 6. (überarb. Aufl.). Berlin: Springer.
- WHO Technical Report (2000): Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation: World Health Organization (894).

- Xu, X.; Hu, X.; Lu, Z.; Zhang, P.; Zhao, L.; Wessale, J. L.** et al. (2008): Xanthine oxidase inhibition with febuxostat attenuates systolic overload-induced left ventricular hypertrophy and dysfunction in mice. In: *Journal of cardiac failure* 14 (9), S. 746–753.
- Yeon, S. B.; Salton, C. J.; Gona, P.; Chuang, M. L.; Blease, S. J.; Han, Y.** et al. (2015): Impact of age, sex, and indexation method on MR left ventricular reference values in the Framingham Heart Study offspring cohort. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 41 (4), S. 1038–1045.
- Zoccali, C.; Benedetto, F. A.; Mallamaci, F.; Tripepi, G.; Giaccone, G.; Cataliotti, A.** et al. (2004a): Prognostic value of echocardiographic indicators of left ventricular systolic function in asymptomatic dialysis patients. In: *Journal of the American Society of Nephrology* 15 (4), S. 1029–1037.
- Zoccali, C.; Benedetto, F. A.; Mallamaci, F.; Tripepi, G.; Giaccone, G.; Stancanelli, B.** et al. (2001): Prognostic Impact of the Indexation of Left Ventricular Mass in Patients Undergoing Dialysis. In: *Journal of the American Society of Nephrology* 12, 2001 (12), S. 2768–2774.
- Zoccali, C.; Benedetto, F. A.; Mallamaci, F.; Tripepi, G.; Giaccone, G.; Stancanelli, B.** et al. (2004b): Left ventricular mass monitoring in the follow-up of dialysis patients: prognostic value of left ventricular hypertrophy progression. In: *Kidney International* 65 (4), S. 1492–1498.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Mortalitätsraten kardiovaskulärer/nicht -kardiovaskulärer Ereignisse bei DialysepatientInnen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung in verschiedenen Altersklassen.....	4
Abbildung 2:	Zunahme der LVH bei abnehmender Nierenfunktion.....	7
Abbildung 3:	Schematische Darstellung der LVM-Berechnung mittels <i>cube-fuction</i>	17
Abbildung 4:	Schematische Darstellung des Ablaufs der MiREnDa-Studie	29
Abbildung 5:	Messung der LVM mittels CMRI.....	33
Abbildung 6:	Messung der LVM mittels 2D geführter <i>M-mode</i> -Echokardiographie.	34
Abbildung 7:	Einteilung der LVMI-Differenz zwischen der ASE- bzw. Th-Methode und der CMRI-Messung in Gesamtpopulation, LVH- und LVH+.....	52
Abbildung 8:	Die LVMI-Differenz zwischen der ASE- bzw. Th-Methode und der CMRI-Messung eingeteilt in Quartilen	52
Abbildung 9:	Bland-Altman-Plot für die ASE- und Th-Formel im Vergleich.....	55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Definition der Chronischen Niereninsuffizienz nach <i>Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative</i>	1
Tabelle 2:	Die fünf Stadien der chronischen Niereninsuffizienz nach der <i>National Kidney Foundation</i>	2
Tabelle 3:	CMRI-LVH-Grenzwerte für LVMI verschiedener Studien	13
Tabelle 4:	Vorteile und Einschränkungen der 2D geführten <i>M-mode</i> -Echokardiographie zur Bestimmung der LVM	15
Tabelle 5:	Einschlusskriterien der MiREnDa-Studie	30
Tabelle 6:	Ausschlusskriterien der MiREnDa-Studie	31
Tabelle 7:	Sekundäre Endpunkte der MiREnDa-Studie.....	31
Tabelle 8:	Geschlechts- und altersspezifische LVMI-Grenzwerte für die Diagnose LVH gemessen mittels CMRI	34
Tabelle 9:	EKG-Indices zur Bestimmung der LVH	37
Tabelle 10:	EKG-Scores zur Bestimmung der LVH.	38
Tabelle 11:	BMI-Einteilung der WHO von 2000	41
Tabelle 12:	Baseline-Charakteristika der MiREnDa-Studienpopulation	48
Tabelle 13:	Mittelwerte der CMRI- sowie der echokardiographischen Parameter ..	50
Tabelle 14:	Korrelationskoeffizient zwischen dem LVMI der echokardiographischen Formeln (ASE, Teichholz) und der CMRI-Messung.....	51
Tabelle 15:	Mittlere LVMI-Differenz zwischen den echokardiographischen Formeln (ASE, Teichholz) und der CMRI stratifiziert in LVH-/LVH+ sowie LVMI-Quartile	53
Tabelle 16:	Multipler Test zwischen den in CMRI-LVMI-Quartilen stratifizierten mittleren LVMI-Differenzen mittels Bonferroni-Korrektur.....	54
Tabelle 17:	ROC-AUC-Ergebnis für die ASE- und die Th-Formel.....	55
Tabelle 18:	Grenzwerte für die Th-Formel.....	56
Tabelle 19:	LVH-Diagnose mittels EKG-Indices und Scores.....	57
Tabelle 20:	LVH-Diagnose durch die Kombination verschiedener EKG-Kriterien	59
Tabelle 21:	Einfluss von Übergewicht auf die EKG-Indices und Scores.....	60
Tabelle 22:	Korrelation zwischen Fettmassenanteil und EKG-Indices.....	62
Tabelle 23:	Adjustierung der BWA-EKG-Indices an die Bioimpedanzdaten.....	64
Tabelle 24:	LVH-Diagnose mittels korrigierter BWA-EKG-Indices.....	65
Tabelle 25:	Überblick bisheriger EKG-CMRI-Vergleichsstudien (1).....	72
Tabelle 26:	Überblick bisherige EKG-CMRI-Vergleichsstudien (2).....	73

Formelverzeichnis

Formel 1:	ASE-Methode	35
Formel 2:	Teichholz-Formel	35
Formel 3:	Indexierung mittels Mosteller-Formel.....	35
Formel 4:	Mittlere LVMI-Differenz zwischen CMRI- und Echokardiographie-Messung.....	43
Formel 5:	Grenzwert 2 der Teichholz-Formel	44
Formel 6:	Bioimpedanzanalyse-korrigierter EKG-Index.....	44
Formel 7:	Adjustierter Fettmassenanteil	45

Danksagung

Ich möchte diese Seite nutzen, um einigen Menschen, die mich bei der Arbeit an meiner Promotion unterstützt und beraten haben, zu danken.

Zuallererst möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. C. Wanner und Dr. Dr. F. Hammer für die Überlassung meines Dissertationsthemas, für die exzellente Unterstützung, die sehr geduldige Begleitung meiner Arbeit, das lückenlose Beantworten meiner Fragen und die spannenden Einblicke in die medizinische Forschung danken.

Des Weiteren gilt mein ausdrücklicher Dank den StudienkoordinatorInnen der MiREnDa-Studie sowie der Zentrale für klinische Studien Würzburg (ZKSW). Namentlich würde ich hier gerne Prof. Dr. V. Krane und Dr. Uwe Malzahn erwähnen, welche mich stets beraten und unterstützt haben. Diese Unterstützung weiß ich sehr zu schätzen, vielen Dank.

Nicht zuletzt möchte ich meinen besonderen Dank meiner Freundin, Grace Leidnecker sowie meiner Familie für den unermüdlichen Zuspruch und die kontinuierliche emotionale Unterstützung aussprechen. Auch sollen hier die fleißigen Korrekturleser Erwähnung finden, vielen Dank gehen an Dr. Annika Kreikenbohm, Dr. David Nakath und Dr. Daniel Kemmling. Ich danke den Dreien auch für den intensiven intellektuellen Austausch.

Schließlich danke ich all meinen FreundInnen- und Bibliothek-MitstreiterInnen für die schöne Zeit während der Entstehung dieser Arbeit.