



Friedrich-Alexander-Universität
Medizinische Fakultät

Dissertation

2024

Lukas Kittler

***Mobilisation des Gewebenatriums bei Hämodialysepatienten
durch Modifikation der Natriumkonzentration im Dialysat***



**Mobilisation des Gewebenatriums bei Hämodialysepatienten durch
Modifikation der Natriumkonzentration im Dialysat**

Medizinische Klinik 4, Nephrologie und Hypertensiologie
Universitätsklinikum Erlangen

Der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg
zur
Erlangung des Doktorgrades Dr. med.

vorgelegt von
Lukas Kittler

Als Dissertation genehmigt
von der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung: 13.05.2025

Gutachter/in: PD Dr. Christoph Kopp
Prof. Dr. Armin Nagel

Meiner Familie

Inhalt

1. Zusammenfassung und Abstract	1
1.1 Zusammenfassung.....	1
1.1.1 Hintergrund und Ziele.....	1
1.1.2 Patienten und Methoden	1
1.1.3 Ergebnisse und Beobachtungen.....	1
1.1.4 Schlussfolgerungen.....	2
1.2 Abstract.....	3
1.2.1 Background.....	3
1.2.2 Patients and Methods.....	3
1.2.3 Results and Observations	3
1.2.4 Conclusions	3
2. Einleitung	5
2.1 Nierenfunktionseinschränkung und deren Folgen.....	5
2.2 Natrium und Dialyse	5
2.2.1 Grundlagen der Dialyse.....	5
2.2.2 Einfluss des Natriums auf den Wasserhaushalt.....	7
2.2.3 Messmethoden des Natriumhaushalts	8
2.2.4 Einführung der ²³ Na-MRT.....	9
2.3 Zielsetzung.....	9
3. Material und Methoden.....	11
3.1 Studiendesign	11
3.1.1 Studienablauf	12
3.1.1.1 Anamnese.....	13
3.1.1.2 Körperliche Untersuchung.....	13
3.1.1.3 Blutdruckmessung.....	13
3.1.1.4 Bioimpedanzspektroskopie.....	14
3.1.1.5 Blutprobengewinnung.....	14
3.1.2 Ein- / Ausschlusskriterien	15
3.1.3 Probandenrekrutierung.....	15
3.2 Dialyse und Dialyseregime	16
3.3 MRT	17
3.3.1 Grundlagen der MRT.....	17
3.3.2 Grundlagen ²³ Na-MRT Messung	18
3.3.3 Durchführung ²³ Na-MRT Messung	18
3.3.4 Auswertung ²³ Na-MRT Bildgebung.....	21

3.4	Messung der Natriumkonzentration im Serum, Blut und Dialysat	23
3.5	Statistische Auswertung	24
4.	Ergebnisse	25
4.1	Patientenkollektiv	25
4.2	Drop-out	25
4.3	Kontrolle der Dialysatnatriumkonzentration und Verlauf der Dialysen.....	25
4.4	Laboranalysen.....	27
4.4.1	Natriumkonzentration im Serum im Vergleich zum Vollblut.....	27
4.4.2	Veränderung der Laborparameter unter der Intervention.....	28
4.5	Körpergewicht und Wasserhaushalt	29
4.5.1	Veränderung des Körpergewichts	29
4.5.2	Ödeme	29
4.5.3	Änderung des Körperwasser gemessen mittels Bioimpedanzspektroskopie ...	30
4.6	Blutdruck	31
4.6.1	Blutdruckänderung nach Modifikation der Dialysat-[Na ⁺]	31
4.6.2	Korrelation zwischen Blutdruck und Dialysat-[Na ⁺] sowie Overhydration	32
4.7	Natrium- und Protonen-Messung mittels MRT	34
4.7.1	Messung des Gewebewassers im ¹ H-MRT	34
4.7.2	Messung des Gewebenatriumgehalts nach Änderung der Dialysat-[Na ⁺] mittels ²³ Na-MRT	35
4.7.2.1	²³ Natrium-Gradientenechosequenz	35
4.7.2.2	Messung des gesamten Natriums in der Muskulatur mittels Density Adapted 3Dimensional Projection Reconstruction (ohne Inversion Recovery)	36
4.7.2.3	Messung des gebundenen Natriums in der Muskulatur mittels Density Adapted 3Dimensional Projection Reconstruction mit Inversion Recovery.....	37
5.	Diskussion.....	38
5.1	Natriummessung im Gewebe und dessen Mobilisation durch die Dialyse	38
5.2	Einfluss der Dialysat-[Na ⁺] auf den Wasserhaushalt.....	39
5.3	Einfluss der Dialysat-[Na ⁺] auf den Blutdruck	42
5.4	Probanden	42
6.	Schlussfolgerung.....	44
7.	Anhang.....	45
8.	Quellenverzeichnis	47
9.	Abkürzungsverzeichnis und Begriffserklärungen	53
10.	Abbildungsverzeichnis	54
11.	Tabellenverzeichnis	55
12.	Veröffentlichungen.....	55

13. Danksagung56

1. Zusammenfassung und Abstract

1.1 Zusammenfassung

1.1.1 Hintergrund und Ziele

Erhöhte Natriumzufuhr ist ein Risikofaktor für Hypertonie und kardiovaskuläre Erkrankungen. Bei dialysepflichtigen Patienten ist die physiologische Regulation des Natrium- und Wasserhaushaltes gestört. Klinisch wird der Salz- und Wasserhaushalt bei dialysepflichtigen Patienten nur durch die Serumnatriumkonzentration und die Gewichtszunahme zwischen den Dialysen abgeschätzt. Mittels der ^{23}Na -Natrium-Magnet-Resonanz-Tomographie (^{23}Na -MRT) ist es seit einigen Jahren möglich, die Natriummenge direkt im Gewebe zu bestimmen. Neueren Erkenntnissen zufolge scheint das Gewebenatrium ein möglicher unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Dialysepatienten zu sein.

Ob durch Änderungen der Dialysatnatriumkonzentration (Dialysat- $[\text{Na}^+]$) Einfluss auf den Natriumgehalt im Gewebe genommen werden kann, ist bisher unbekannt. Das Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob moderate Änderungen der Dialysat- $[\text{Na}^+]$ den Natriumgehalt im Gewebe der Dialysepatienten beeinflussen können. Zusätzlich wurden die Effekte der Dialysat- $[\text{Na}^+]$ auf den Wasserhaushalt und den Blutdruck untersucht.

1.1.2 Patienten und Methoden

Für diese prospektive, interventionelle Cross-over-Studie wurden acht Patienten rekrutiert. Die Dialysat- $[\text{Na}^+]$ wurde vom Basiswert 138 mmol/l schrittweise auf 142 mmol/l erhöht und fünf Wochen auf diesem Niveau gehalten, bevor sie dann schrittweise auf 135 mmol/l abgesenkt und gehalten wurde. Am Ende jeder konstanten Phase wurde der Natriumgehalt im Gewebe des Unterschenkels mittels ^{23}Na -MRT gemessen, wobei bei 135 mmol/l eine zweite Messung im Abstand von weiteren fünf Wochen erfolgte. Mittels verschiedener MRT-Sequenzen wurde zwischen gesamtem und an Makromolekülen gebundenem Natrium unterschieden. Zusätzlich wurde die Natriumkonzentration ($[\text{Na}^+]$) im Blut, der Blutdruck sowie die Verteilung des Wassers im Körper und die Überwässerung (Overhydration) mithilfe der Bioimpedanzspektroskopie bestimmt.

1.1.3 Ergebnisse und Beobachtungen

Der Natriumgehalt in Haut und Muskulatur zeigte in dieser Studie keine signifikanten Veränderungen auf moderate Änderungen der Dialysat- $[\text{Na}^+]$. Dennoch ließen sich in der Haut Trends erkennen: Bei höherer Dialysat- $[\text{Na}^+]$ zeigte sich ein Anstieg des Natriumgehalts (138 mmol/l vs. 142 mmol/l $n = 8$: $23,0 \pm 8,0$ a.u. vs. $25,0 \pm 8,3$ a.u., $p = 0,050$) und nach Reduktion der Dialysat- $[\text{Na}^+]$ fiel der Natriumgehalt in der Haut ab (142 mmol/l vs. 135 mmol/l $n = 7$: $23,0 \pm 6,4$ vs. $20,2 \pm 5,8$ a.u., $p = 0,061$).

Bei den Messungen des Natriumgehaltes in der Muskulatur waren ebenfalls Trends erkennbar. Es zeigten sich jedoch keine signifikanten Veränderungen.

Im Rahmen der Modulation der Dialysat- $[\text{Na}^+]$ traten signifikante Veränderung im Wasserhaushalt der Patienten auf. Die Overhydration veränderte sich gleichgerichtet mit der Dialysat- $[\text{Na}^+]$ (138 mmol/l vs. 142 mmol/l $n = 8$: $2,2 \pm 1,1$ l vs. $3,4 \pm 1,8$ l, $p = 0,060$; 142 mmol/l vs. 135 mmol/l $n = 7$: $3,0 \pm 1,6$ l vs. $1,5 \pm 1,5$ l, $p < 0,05$).

Der systolische Blutdruck sank signifikant mit Abnahme der Dialysat- $[\text{Na}^+]$ (138 mmol/l vs. 142 mmol/l $n = 8$: 136 ± 26 mmHg vs. 142 ± 26 mmHg, $p = 0,10$; 142 mmol/l vs. 135 mmol/l $n = 7$: 146 ± 25 mmHg vs. 118 ± 21 mmHg, $p < 0,001$).

1.1.4 Schlussfolgerungen

Diese Arbeit liefert erste Hinweise darauf, dass mithilfe moderater Veränderungen der Dialysat-[Na⁺] möglicherweise gezielt Einfluss auf den Natriumgehalt im Gewebe von Dialysepatienten genommen werden könnte. Zusätzlich hat die Änderung der Dialysat-[Na⁺] einen Einfluss auf den Blutdruck und den Wasserhaushalt der Patienten. Ob die Veränderung der Dialysat-[Na⁺] und des Gewebenatriums zu einer Reduktion der Morbidität und Mortalität bei Dialysepatienten führt, sollte in größeren, randomisierten Langzeitstudien geprüft werden. Für eine notwendige Fallzahlerhöhung müssten in einer Folgestudie auch Dialysepatienten aus einer regulären Tagesdialyse mit einer Dialysezeit von 4-5 Stunden rekrutiert werden.

1.2 Abstract

1.2.1 Background

Increased sodium intake is a risk factor for hypertension and cardiovascular diseases. In patients requiring haemodialysis (HD), the physiological regulation of sodium and water balance is disturbed. The salt- and water homeostasis in HD patients is currently only estimated by serum sodium concentration and interdialytic weight gain. Using sodium magnetic resonance imaging (^{23}Na -MRI) it is possible to directly determine the tissue sodium content. According to recent findings, tissue sodium content appears to be a possible independent risk factor for cardiovascular diseases in HD patients.

Whether changes in the dialysate sodium concentration (dialysate- $[\text{Na}^+]$) can influence the tissue sodium content, is unknown. The aim of this study was to investigate whether the tissue sodium content of HD patients can be modified by moderate changes in dialysate- $[\text{Na}^+]$. In addition, the effects of dialysate- $[\text{Na}^+]$ on water balance and blood pressure were examined.

1.2.2 Patients and Methods

Eight patients were recruited for this prospective, interventional cross-over study. The dialysate- $[\text{Na}^+]$ was stepwise increased from baseline 138 mmol/l to 142 mmol/l. After a plateau phase of five weeks dialysate- $[\text{Na}^+]$ was stepwise reduced to 135 mmol/l and kept stable for five weeks. After each dialysate- $[\text{Na}^+]$ period tissue sodium content of the lower leg was assessed by ^{23}Na -MRI. The measurements at 135 mmol/l were repeated after additional five weeks. Different MRI-sequences were used to differentiate between total and bound sodium fraction. Furthermore, sodium concentration ($[\text{Na}^+]$) in blood and blood pressure were measured and body water distribution as well as overhydration were examined by bioimpedance spectroscopy.

1.2.3 Results and Observations

In this study the sodium content of skin and muscle showed no significant changes after moderate modifications of dialysate- $[\text{Na}^+]$. Nevertheless, in the skin trends could be identified: Higher dialysate- $[\text{Na}^+]$ was associated with an increase in skin sodium content (138 mmol/l vs. 142 mmol/l $n = 8$: 23.0 ± 8.0 a.u. vs. 25.0 ± 8.3 a.u., $p = 0.050$). After reduction of dialysate- $[\text{Na}^+]$ skin sodium content decreased (142 mmol/l vs. 135 mmol/l $n = 7$: 23.0 ± 6.4 vs. 20.2 ± 5.8 a.u., $p = 0.061$).

The measurements of muscle sodium content showed trends, but there were no significant changes.

Corresponding to changes in dialysate- $[\text{Na}^+]$ significant changes in patients' water balance were observed. Overhydration correlated with changes in dialysate- $[\text{Na}^+]$ (138 mmol/l vs. 142 mmol/l $n = 8$: 2.2 ± 1.1 l vs. 3.4 ± 1.8 l, $p = 0.060$; 142 mmol/l vs. 135 mmol/l $n = 7$: 3.0 ± 1.6 l vs. 1.5 ± 1.5 l, $p < 0.05$).

Systolic blood pressure decreased significantly after reduction of dialysate- $[\text{Na}^+]$ (138 mmol/l vs. 142 mmol/l $n = 8$: 136 ± 26 mmHg vs. 142 ± 26 mmHg, $p = 0.10$; 142 mmol/l vs. 135 mmol/l $n = 7$: 146 ± 25 mmHg vs. 118 ± 21 mmHg, $p < 0.001$).

1.2.4 Conclusions

This work provides first evidence that moderate modifications of dialysate- $[\text{Na}^+]$ possibly influence tissue sodium content of HD patients. Additionally, changes in dialysate- $[\text{Na}^+]$ affect blood pressure and water balance. If modifications of dialysate- $[\text{Na}^+]$ and reduction of tissue

sodium content lead to a reduction in morbidity and mortality in HD patients, needs to be further investigated in larger, randomized controlled long-term trials. To increase the number of cases in a subsequent study patient recruitment should be extended to routine daytime dialysis with a dialysis duration of 4-5 hours.

2. Einleitung

2.1 Nierenfunktionseinschränkung und deren Folgen

Eine reduzierte Nierenfunktion, sowohl akut als auch chronisch, geht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher (Bikbov et al., 2022). Dieser potentiell lebensbedrohliche Zustand kann bei terminaler Niereninsuffizienz durch eine Dialyse therapiert werden (Geberth and Nowack, 2014b).

Im Jahr 2019 waren in Deutschland laut dem Jahresbericht des Gemeinsamen Bundesausschusses 93.089 Patienten zumindest zeitweilig dialysepflichtig. Die Ursachen, die zur Dialysepflicht geführt haben, waren vielfältig (Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, 2020). Alle Dialysepatienten haben trotz der sehr unterschiedlichen Ätiologie ihrer Niereninsuffizienz das gemeinsame Problem, dass harnpflichtige Stoffe nicht mehr in ausreichenden Mengen über den Urin ausgeschieden werden. Dazu zählen unter anderem Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin aber auch Elektrolyte. Diese harnpflichtigen Substanzen können durch Nierenersatzverfahren dem Körper entzogen werden (Geberth and Nowack, 2014c).

Eines der relevanten Elektrolyte ist Natrium. Es stellt mit 135-145 mmol/l das in der höchsten Konzentration vorkommende Kation im Blutplasma und extrazellulärem Raum dar (Person, 2010, Herold, 2021). In der täglichen Ernährung kommt Natrium hauptsächlich als Kochsalz vor. Die WHO empfiehlt für Erwachsene eine Zufuhr von maximal fünf Gramm Kochsalz pro Tag. Allerdings liegt in vielen Ländern der tägliche Konsum weit über dem empfohlenen Limit (WHO, 2012). Eine erhöhte Kochsalzzufuhr kann zu einem erhöhten Blutdruck führen (Muth et al., 2017, Sacks et al., 2001, Starmans-Kool et al., 2011, WHO, 2012). Eine Reduktion des Natriumkonsums wiederum bewirkt vor allem bei Hypertonikern eine Blutdrucksenkung und somit eine Abnahme des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen (Dickinson et al., 2006, Graudal et al., 2020). So verdeutlichten Borrelli et al. (2020) in einer Übersichtsarbeit, dass insbesondere Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz verstärkt auf eine erhöhte aber auch reduzierte Kochsalzzufuhr mit einer Zunahme bzw. Abnahme des Blutdrucks reagieren (Borrelli et al., 2020). Dies zeigt deutlich, wie wichtig es ist, in der Dialysetherapie auf eine ausreichende Natriumelimination zu achten.

2.2 Natrium und Dialyse

2.2.1 Grundlagen der Dialyse

Während der Dialyse gibt es zwei physikalische Verfahren Natrium aus dem Körper zu entfernen, entweder durch Konvektion oder durch Diffusion (Geberth and Nowack, 2014c).

Bei der Konvektion beziehungsweise (Ultra-)Filtration wird der Effekt ausgenutzt, dass Natrium im Wasser gelöst vorkommt. Wird Wasser aufgrund eines hydrostatischen

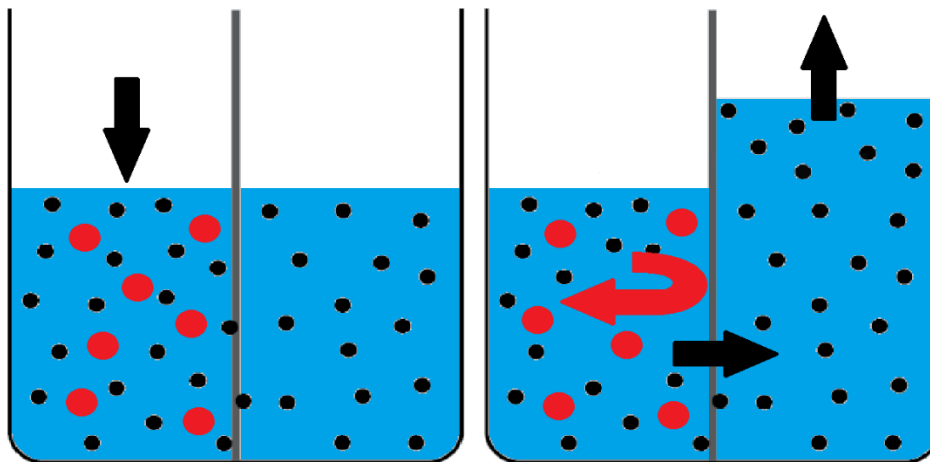


Abbildung 1: Konvektion durch eine hydrostatische Druckdifferenz. Es kommt zu einem Übertritt von Wasser unter Mitnahme von gelösten Teilchen (schwarz) durch eine semipermeable Membran. Größere Teilchen (rot) können die Membran nicht passieren (Abbildung modifiziert nach Geberth and Nowack (2014a)).

Druckgefälles durch eine Dialysemembran gepresst, wird das in ihm gelöste Natrium mitgerissen. Gleichzeitig werden großmolekulare Bestandteile des Blutes, die den Filter nicht passieren können, zurückgehalten. Für eine verlängerte Dialysesitzung benötigt dies aber eine relativ große Menge Wasser, die dem Blut wieder zugeführt werden muss (Geberth and Nowack, 2014c) (siehe Abbildung 1).

Bei der Diffusion wird ein Konzentrationsungleichgewicht über der Dialysemembran ausgenutzt. Ist auf der Blutseite die Natriumkonzentration höher als im Dialysat, bewirkt dies eine Nettodiffusion in Richtung Dialysat und entzieht dem Körper auf diese Weise Natrium (Geberth and Nowack, 2014c) (siehe Abbildung 2).

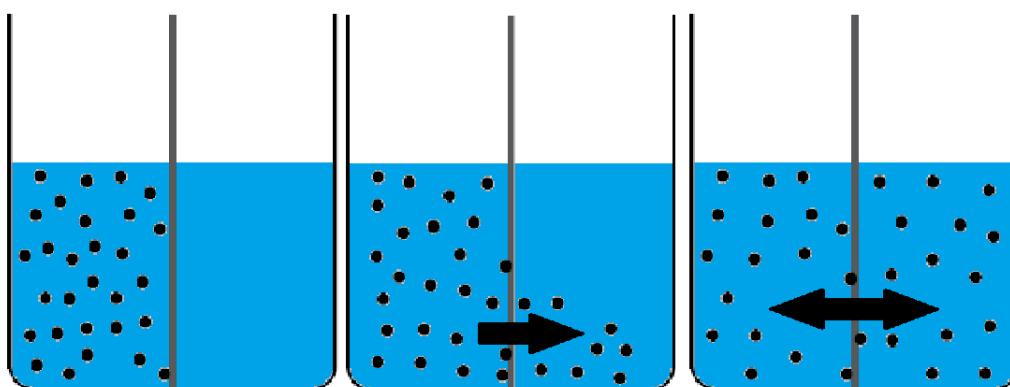


Abbildung 2: Diffusion durch eine semipermeable Membran. Anpassung des Konzentrationsungleichgewichts zwischen den beiden Kammern, bis die Nettodiffusion gegen null geht und die Konzentrationen in den Kammern identisch sind (Abbildung Modifiziert nach Geberth and Nowack (2014a)).

In den Anfängen der Dialysetherapie hielten die Dialysemembranen noch keinem sehr hohen transmembranösen Druck stand. So war es nicht möglich, die Ultrafiltration durch hydrostatischen Druck zu verwirklichen. Daher bediente man sich der osmotischen

Ultrafiltration, bei der sehr hohe Glucosekonzentrationen auf der Dialysat-Seite verwendet wurden. Dies führte allerdings dazu, dass bei physiologischer Natriumkonzentration im Dialysat Natrium im Blut akkumulieren würde. Aus diesem Grund wurden Natriumkonzentrationen im Bereich von 126 - 130 mmol/l verwendet (Parson et. al., 1983 zitiert nach Sam et al., 2006).

Mit diesen sehr niedrigen Natriumkonzentrationen können sich aber Probleme einstellen. Häufige Komplikationen waren Kreislaufinstabilitäten mit Phasen von Hypotonien. Außerdem kann die Natrium-Elimination zu einer erniedrigten Plasma-Natriumkonzentration führen. Dies wiederum kann zu einer osmotischen Schwellung der Körperzellen bis hin zum Dysäquilibrium-Syndrom führen (Locatelli et al., 2004).

Das Dialyse-Dysäquilibrium-Syndrom ist seit den 1960er Jahren bekannt. Die typischen Symptome reichen von Ruhelosigkeit, Muskelkrämpfen, Kopfschmerzen und Schwindel bis hin zu Anfällen, Delirium oder Tod. Heutzutage sind diese schweren Verläufe sehr selten und es sollten primär die Differentialdiagnosen, wie intrakranielle Blutungen oder Infektionen, ausgeschlossen werden (Fraser, 1992 zitiert nach Burn and Bates, 1998, Kennedy et al., 1962, Rosen et al., 1964).

Auf der anderen Seite ergeben sich auch bei hohen Natriumkonzentrationen Probleme. So kann es trotz Ultrafiltration zu einer Aufnahme von Natrium in den Körper kommen. Zwar ist die Kreislauf-Situation während der Dialyse stabiler, aber im dialysefreien Intervall kann es zu verstärktem Durst kommen. Dies führt zu einer erhöhten Wasseraufnahme, die wiederum Ödeme zur Folge hat, sodass bei der nächsten Dialyse das Ultrafiltrationsvolumen erhöht werden muss, was schlussendlich auch Kreislaufinstabilitäten verursachen kann (Locatelli et al., 2004). Dies zeigt, welche essenzielle Bedeutung eine optimale Einstellung der Dialysat-[Na⁺] für den Patienten hat.

2.2.2 Einfluss des Natriums auf den Wasserhaushalt

Eines der ersten Konzepte, das sich mit dem Wasserhaushalt und den im Wasser gelösten Elektrolyten beschäftigte, war das Konzept von Claude Bernard. Er beschrieb, dass alle Körperzellen in einer Flüssigkeit gebadet würden. Dies sei die eigentliche Umgebung, in der unser Leben stattfinden würde und nicht die Atmosphäre, die uns umgibt. Er benannte diese alle unsere Zellen umgebende Flüssigkeit „milieu intérieur“ (Bernard, 1879).

Wenn dieses Konzept, ohne weitere Annahmen, weitergedacht wird, würde eine erhöhte Natriumaufnahme zwingend auch mit einer erhöhten Wasseraufnahme einhergehen. Anderenfalls würde die Natriumkonzentration im „milieu intérieur“ steigen, was wiederum die Zellen schädigt. So bestätigen einige Studien genau diese Annahme, dass der Körper bei erhöhter Salzzufuhr an Gewicht zunimmt (Starmans-Kool et al., 2011, Campese et al., 1996).

Durch diese Zunahme an Volumen, sowohl intra- als auch extravasal, steigt die Vorlast des Herzens. Basierend auf dem Frank-Starling-Mechanismus hat dies eine größere Auswurfleistung des Herzens zur Folge (Schrader and Kelm, 2005). Durch den im Ohm'schen Gesetz beschriebenen Zusammenhang aus:

$$\text{Druckdifferenz} = \text{Stromzeitvolumen} \times \text{Strömungswiderstand}$$

steigt der Blutdruck bei gleichbleibendem Widerstand im Gefäßsystem (Gaehtgens and Ehmke, 2005). Auch in Untersuchungen, bei denen Probanden unterschiedlich große

Mengen Kochsalz zu sich nehmen, zeigte sich, dass eine höhere Zufuhr im Vergleich zu einer niedrigeren Zufuhr mit einem höheren Blutdruck assoziiert war (Sacks et al., 2001, Muth et al., 2017, Starmans-Kool et al., 2011).

Neuere Beobachtungsstudien an Menschen, bei denen eine Expedition zum Mars simuliert wurde, hinterfragen dieses lange etablierte Konzept.

Bei diesen Studien wurden Probanden über mehr als 100 Tagen isoliert und beobachtet. Dies ermöglichte es, unter Laborbedingungen die Natriumzufuhr sowie die Natriumausscheidung im 24h Urin strikt zu kontrollieren sowie das Körpergewicht regelmäßig zu dokumentieren.

Es zeigte sich, dass bei akuter Abnahme der Salzzufuhr die Probanden an Gewicht verloren. Jedoch blieb das Körpergewicht der Probanden konstant, nachdem die Salzzufuhr wieder angehoben wurde. Dies deutet auf eine Entkopplung des Wasserhaushalts und der Salzzufuhr hin. Weiterhin wurde deutlich, dass bei konstantem Körpergewicht die Salzmenge im Körper einem infradianen (mehrtägigen) Rhythmus unterliegt (Rakova et al., 2013, Dahlmann and Kopp, 2014).

2.2.3 Messmethoden des Natriumhaushalts

Um eine optimale Therapie dialysepflichtiger Patienten durchführen zu können, ist die Bestimmung des Natrium- und Wasserhaushalts essenziell. Dies gilt auch für die im dialysefreien Intervall aufgenommene Menge dieser Substanzen (Locatelli et al., 2004).

Mittels Messung der Natriumausscheidung im Urin wird unter anderem versucht, die Natriumzufuhr abzuschätzen. Es zeigte sich allerdings, dass trotz kontrollierter konstanter Zufuhr die Natriumausscheidung im Urin stark schwankt und dabei einem mehrtägigen Zyklus unterworfen ist (Rakova et al., 2013). Zudem verfügen nicht alle dialysepflichtigen Patienten über eine Restdiurese, sodass diese Methode nicht geeignet ist, um den Natriumhaushalt bei allen dialysepflichtigen Patienten verlässlich zu kontrollieren.

Die Messung der Blutplasma-Natriumkonzentration ist ein weiterer Ansatz und wäre auch durch schnelle Point of Care Messungen unkompliziert durchführbar. Dies wird aktuell mittels einer Blutgasanalyse (BGA) während der Dialysebehandlung durchgeführt. Dabei wird der im Plasma enthaltene, freie und direkt dialysierbare Anteil des Natriums gemessen (Locatelli et al., 2004).

Neuere Studien konnten aber zeigen, dass Natrium nicht nur osmotisch aktiv in extrazellulären Flüssigkeiten vorkommt, sondern auch osmotisch inaktiv in Haut und Muskulatur gespeichert werden kann. Hierbei scheinen negativ geladene Glykosaminoglykane die positiv geladenen Natrium-Ionen zu binden. In tierexperimentellen Studien wurden dazu Ratten mit unterschiedlichen Kochsalzdiäten gefüttert und nach acht Wochen der Natriumgehalt in der Haut gemessen. Daraus resultierte, dass die Ratten mit hoher Kochsalzzufuhr sowohl einen höheren Natriumgehalt in der Haut aufwiesen, als auch vermehrt Glykosaminoglykane gebildet hatten (Titze et al., 2004). Beobachtungsstudien am Menschen, bei denen die Natriumzufuhr strikt kontrolliert wurde und die Natriumausscheidung kontinuierlich gemessen wurde, lassen vermuten, dass Natrium auch im menschlichen Körper in osmotisch inaktiver Form gespeichert werden kann (Dahlmann and Kopp, 2014, Titze et al., 2003). Außerdem zeigte sich in einer dieser Studien, dass trotz der Zunahme des Gesamtkörperrnatriums keine Zunahme der Blutnatriumkonzentration zu messen war (Titze et al., 2003). In einer anderen Studie fiel auf, dass trotz gemessenem

hohem Natriumgehalt im Gewebe, die Konzentration im Serum nicht erhöht war (Kopp et al., 2013).

Zusammenfassend scheint auch die Messung der Natriumkonzentration im Blut keine optimale Methode zur Bestimmung des Gesamtkörpernatriums zu sein.

2.2.4 Einführung der ^{23}Na -MRT

Aus diesem Grund wurde nach verlässlicheren Analysemethoden gesucht, um den Natriumhaushalt der Patienten zu bestimmen. Ein weiterer Ansatz Natrium im Gewebe zu bestimmen, bestand in der Entnahme von Gewebeproben und der anschließenden Messung des Natriumgehaltes mittels chemischer Analyse. Diese Methode bleibt aufgrund der hohen Invasivität nur tierexperimentellen Studien und Studien an humanem Amputationsgewebe beispielsweise aufgrund einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit vorbehalten. Daher wurde die ^{23}Na -MRT in Erlangen etabliert. Sie ermöglicht es, exakt und nicht-invasiv den Natriumgehalt im Gewebe bestimmen zu können (Kopp et al., 2012). Bereits seit längerem kommt die ^{23}Na -MRT in der Forschung zur Anwendung beispielsweise bei infarzierter Herzmuskulatur (Constantinides et al., 2001, Ouwerkerk et al., 2008, Charandabi, 2005), in Skelettmuskulatur (Nagel et al., 2011, Dörfelt, 2017) oder Hirngewebe (Hilal et al., 1983).

Kopp et al. (2012) beschrieben einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem mittels chemischer Analyse gemessenen Natriumgehalt in Muskulatur und Haut und der Signalintensität im ^{23}Na -MRT (Kopp et al., 2012). In späteren Arbeiten fanden Kopp et al. (2013) ein erhöhten Natriumgehalt im Gewebe von Hypertoniepatienten (Kopp et al., 2013).

Die Arbeitsgruppe um Dahlmann et al. (2015) untersuchten daraufhin den Einfluss der Hämodialyse auf den Natriumgehalt im Gewebe. Sie konnten zeigen, dass es möglich ist, innerhalb einer Dialyse die Natriummenge im Gewebe messbar zu senken. Des Weiteren zeigte sich in dieser Arbeit, dass mit zunehmendem Alter Natrium im Gewebe akkumuliert. Dieser Effekt wurde durch eine gleichzeitig erforderliche Dialysepflichtigkeit verstärkt. Bei jungen dialysepflichtigen Patienten wurde teilweise zu viel Natrium aus dem Gewebe mobilisiert, sodass die Patienten nach der Dialyse ein Natriumdefizit aufwiesen. Ein Problem, das die Autoren beschrieben, bestand im Studiendesign. Denn das Design als Querschnittsstudie sah keine Verlaufsbeobachtungen der Probanden vor (Dahlmann et al., 2015).

2.3 Zielsetzung

Ergebnisse früherer Arbeiten deuten darauf hin, dass es möglich ist gebundenes Natrium aus dem Gewebe bei terminal niereninsuffizienten Patienten zu mobilisieren (Maier, 2019, Dahlmann et al., 2015). Das Ziel dieser interventionellen Studie war es zu untersuchen, ob mittels moderater Änderungen der Dialysat- $[\text{Na}^+]$ Natrium aus dem Gewebe mobilisiert werden kann. Dafür wurden verschiedene MRT-Sequenzen verwendet, um zwischen dem gesamten und gebundenen Natrium in der Haut und der Muskulatur zu unterscheiden.

Zusätzlich wurde der Einfluss der sich ändernden Dialysat- $[\text{Na}^+]$ auf den Wasserhaushalt und die Flüssigkeitskompartimente der Patienten untersucht.

Außerdem wurde untersucht, ob Veränderungen im Wasserhaushalt einen Einfluss auf den Blutdruck der Hämodialyse-Patienten haben.

Perspektivisch soll diese Arbeit dazu beitragen, zukünftig die Dialysetherapie im Sinne der individualisierten Medizin mithilfe der ^{23}Na -MRT besser steuern zu können. Dies wiederum

könnte einen Beitrag zur Entwicklung individualisierter Therapiekonzepte beispielsweise bei der Hypertoniebehandlung für dieses häufig multimorbide Patientenkollektiv leisten.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die Studie war als prospektiv-interventionelle Studie angelegt. Dabei wurde nach einem festen Schema bei hämodialysepflichtigen Patienten die Dialysat-[Na⁺] im physiologischen Bereich variiert (siehe Abbildung 3). Nach mindestens fünf Wochen stabiler Dialysat-[Na⁺] wurde mittels der konventionellen Protonen-MRT (¹H-MRT) und der ²³Na-MRT jeweils der Wasser- und der Natriumgehalt in Haut und Muskulatur des linken Unterschenkels bestimmt. Die MRT-Untersuchung erfolgte immer unmittelbar vor der nächsten Dialysebehandlung im kurzen Dialyseintervall.

Vor den ²³Na-MRT Messungen wurden mittels Bioimpedanzuntersuchung die Flüssigkeitsverteilung im Körper der Patienten bestimmt und der Blutdruck oszillometrisch gemessen.

Bei jedem Patienten erfolgte nach der ²³Na-MRT Messung und unmittelbar vor der Dialyse eine Blutentnahme. Aus dieser Blutprobe wurde unter anderem die Natriumkonzentration mittels einer Blutgasanalyse (BGA) bestimmt. Serum, Plasma und Peripheral Blood Mononuclear Cells wurden für weitere Untersuchungen asserviert.

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät FAU Erlangen-Nürnberg bewilligt (Aktenzeichen: 11_18B).

Alle Patienten wurden umfangreich und ausführlich über die Studie und der mit ihr verbundenen Risiken aufgeklärt. Durch die eigenhändige Unterschrift auf dem Einwilligungsbogen bestätigten die Patienten die Aufklärung und willigten schriftlich der Verarbeitung ihrer Daten und Verwendung der Blutproben ein. Zur Erfassung der Ein- und Ausschlusskriterien und möglicher Risikokonstellationen wurde zusätzlich eine gründliche Anamnese erhoben (siehe Abschnitt 3.1.2 Ein- / Ausschlusskriterien).

Während der gesamten Studie gab es keine diätetischen Vorgaben für die Patienten und es wurden keine Ernährungsprotokolle geführt. Dennoch wurden die Probanden dazu angehalten ihre Ernährungsgewohnheiten während der Studie nicht zu verändern.

Die Patienten erhielten eine Aufwandsentschädigung für ihre Teilnahme an der Studie.

3.1.1 Studienablauf

Die Datenerhebung erfolgte im Internistischen Zentrum der Uniklinik Erlangen, Ulmenweg 18, 91054 Erlangen. Insgesamt waren für jeden Patienten vier Studienvisiten geplant, an denen jeweils die Daten erhoben wurden. Damit die persönlichen Dialyseintervalle nicht gestört wurden, wurden die Termine zur Datenerhebung an die Dialysetermine angepasst. Die Studienvisiten fanden jeweils im kurzen Dialyseintervall unmittelbar vor der nächsten Dialysesitzung statt. Die Zeitpunkte der Studienvisiten im Studienverlauf sind in Abbildung 3 skizziert.

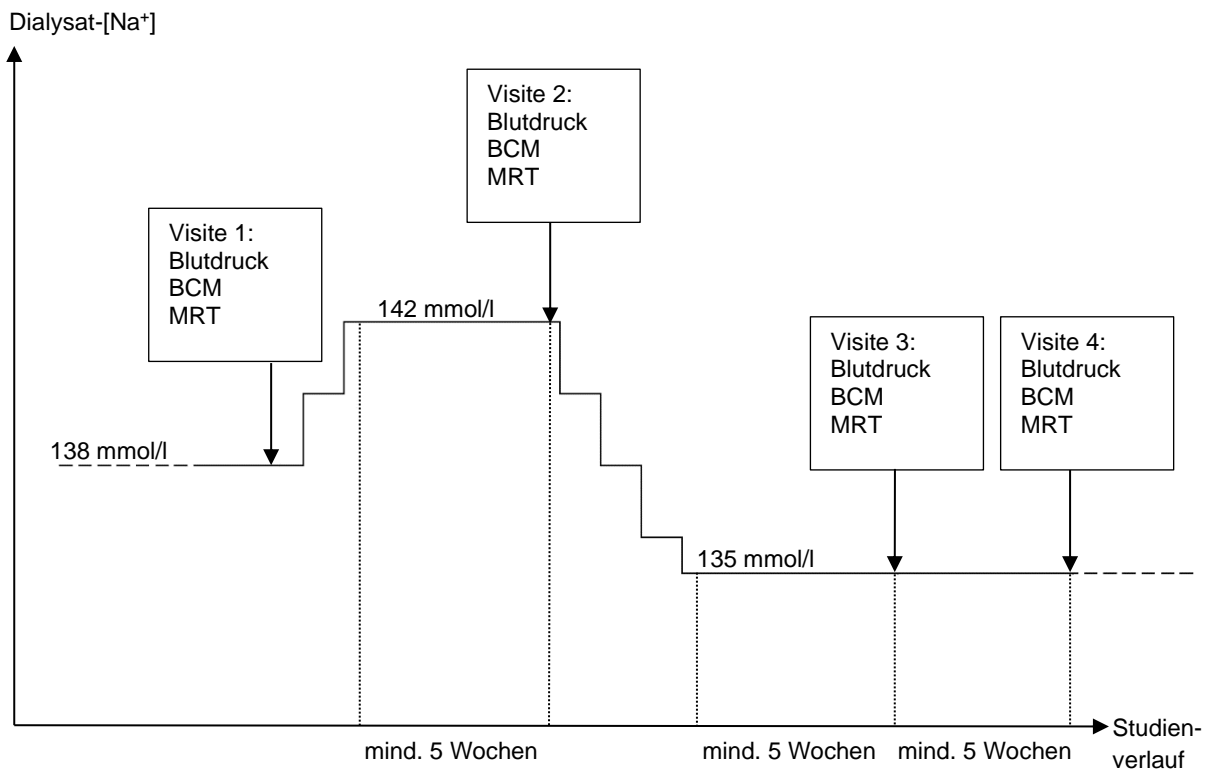


Abbildung 3: Schematische Darstellung Zeitpunkte der jeweiligen Studienvisiten im Studienverlauf. Zusätzlich ist das Schema der Dialysat-[Na⁺] im Studienverlauf abgebildet.

Die Studienvisiten liefen dann nach einem festen Schema ab. Die chronologische Reihenfolge ist in Abbildung 4 dargestellt.

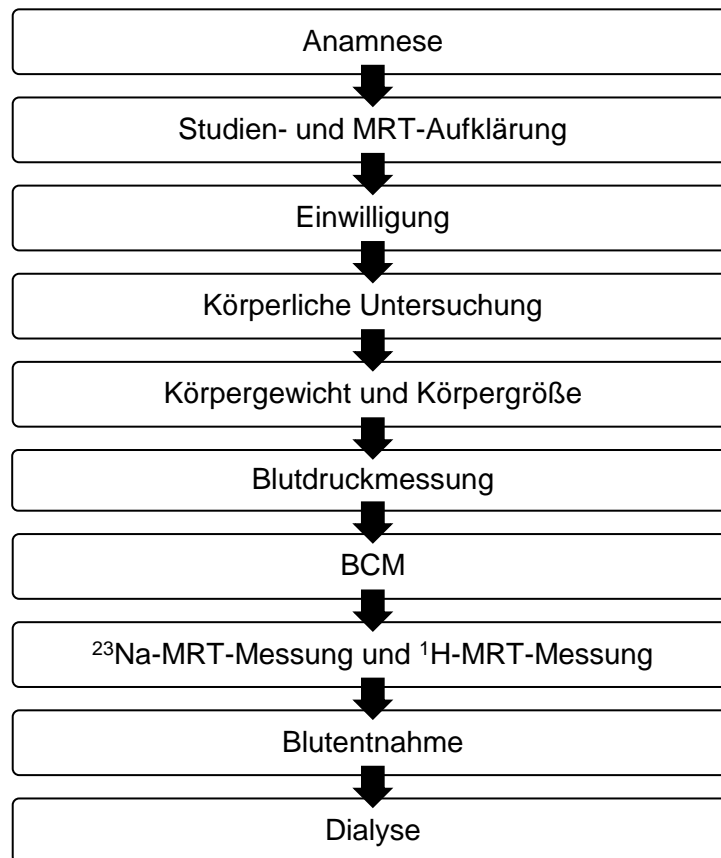


Abbildung 4: chronologischer Ablaufplan der Studienvisiten

3.1.1.1 Anamnese

Zu Beginn jeder Studienvisite wurde eine ausführliche Anamnese erhoben. Eruiert wurden unter anderem das allgemeine Befinden, etwaige neu aufgetretene Erkrankungen, kardiovaskuläre Ereignisse, Arztkontakte und Veränderungen in der Medikation. Im Anschluss daran wurden erneut die Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme geprüft und es erfolgte erneut die Aufklärung zur MRT-Untersuchung unter Beachtung möglicher neuer Kontraindikationen.

3.1.1.2 Körperliche Untersuchung

Im Anschluss an das Gespräch schloss sich eine körperliche Untersuchung an. Hierbei wurde das Augenmerk auf mögliche Ödeme und Veränderungen des Flüssigkeitshaushaltes gelegt. Das Körpergewicht wurde mithilfe einer digitalen Waage (MPPS250, Serien Nummer OKC050207, Marsden The Weight Company, Rotherham, Vereinigtes Königreich) bestimmt und die Körpergröße mit einem an der Waage befestigten Messschieber gemessen.

3.1.1.3 Blutdruckmessung

Der körperlichen Untersuchung folgte eine mindestens fünfminütige Ruhephase in sitzender Position. Im Anschluss daran wurde der Blutdruck der Patienten am Oberarm des Nicht-Shuntarms oszillometrisch gemessen (Carescape V100, GE Medical Systems Information Technologies GmbH, Freiburg, Deutschland). Das Messprotokoll sah drei Messungen mit

einem mindestens zweiminütigem Messintervall vor. War die Differenz einzelner Messwerte größer als 10 mmHg, wurde eine weitere Messung vorgenommen. Drei verwertbare Blutdruckwerte wurden gemittelt.

3.1.1.4 Bioimpedanzspektroskopie

Mithilfe der Bioimpedanzspektroskopie-Messung (Body Composition Monitor (BCM), Fresenius Medical Care Germany, Bad Homburg, Deutschland) wurden das Gesamtkörperwasser, das Intra- und Extrazellulärvolumen, die Überwässerung und die Muskel- und Fettmasse bestimmt. Dafür wurden beim liegenden Patienten an der rechten Hand und dem rechten Fuß Klebeelektroden aufgeklebt. Es wurde darauf geachtet, dass der Patient entspannt auf einer nicht leitenden Unterlage lag und keine Körperteile sich berührten. Die hierbei verwendete Messmethode beruht darauf, dass durch den Probanden ungefährliche und nicht spürbare elektrische Wechselströme mit Frequenzen von 5 kHz bis 1 MHz geleitet werden. Dabei passieren hohe Frequenzen die Zellmembranen, niedrigere Frequenzen hingegen nicht. Niedrige Frequenzen fließen nur durch extrazelluläre Flüssigkeiten (Grimnes and Martinsen, 2008). Die Unterschiede der Impedanzen ermöglichen es mithilfe der vorgeschlagenen Modelle und Formeln von Chamney et al. (2007) und Moissl et al. (2006) die verschiedenen Volumina anhand von Vergleichen mit einem Vergleichskollektiv zu berechnen (Chamney et al., 2007, Moissl et al., 2006).

3.1.1.5 Blutprobengewinnung

Nach Beendigung der ^{23}Na -MRT-Messung erfolgte die Blutentnahme und die BGA (ABL 800 FlexQ Modul, Radiometer GmbH, Krefeld, Deutschland). Um doppelte Punktionen zu vermeiden, wurde das Blut unmittelbar vor dem Anschluss an die Dialysegeräte aus den Shuntpunktionskanülen entnommen. Nach der Blutentnahme wurde die Dialyse gestartet und ein Teil der Blutproben für weitere Untersuchungen in das klinikinterne Labor geschickt. Zusätzlich wurde Serum im Anschluss an die Blutentnahme zentrifugiert (Heraeus Megafuge 16R, Serien Nr. 41212390, Thermo Fisher Scientific, Osterode, Deutschland, 10 min, 20°C, 3400 rpm) und unverzüglich bei -80°C asserviert.

Zur genauen Beschreibung des Dialyseregimes siehe Abschnitt 3.2 Dialyse und Dialyseregime.

Aus EDTA-Vollblut wurden am nächsten Morgen mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (PBMCs) isoliert und in Stickstoff eingefroren, sowie das Plasma abzentrifugiert und für weitere Untersuchungen bei -80°C asserviert. Die Untersuchungen der PBMCs sind nicht Bestandteil dieser Arbeit.

Nachdem alle Probanden die Studienvisiten durchlaufen hatten, wurden einige der bei -80°C asservierten Serumproben bei Raumtemperatur aufgetaut und ebenfalls in das klinikinterne Labor zur weiteren Analyse gesendet (siehe Abschnitt 3.4 Messung der Natriumkonzentration im Serum, Blut und Dialysat).

3.1.2 Ein- / Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie wurden in der ersten Visite vor Aufnahme der Patienten in die Studie abgeklärt. Außerdem wurden zu Beginn jeder Studienvisite eventuell neu hinzugekommene Ausschlusskriterien abgefragt. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Terminale dialysepflichtige Niereninsuffizienz Stadium 5d	nicht MRT taugliche Metallteile im und am Körper
mindestens seit drei Monaten stabile Dialysebehandlung	Hyponatriämie (Serum-Na ⁺ <132 mmol/l)
3x wöchentliche Dialysebehandlung	großflächige Tätowierungen
schriftliche Studieneinwilligung	Herzschrittmacher
	Schwangerschaft und Stillzeit
	Herzinsuffizienz NYHA III-IV
	Leberzirrhose ab Child C
	akute Infektionen

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien dieser Studie

3.1.3 Probandenrekrutierung

Die Probanden wurden aus dem Patientenkollektiv der Nachtdialyse mit verlängerter Dialysebehandlung der Dialysestation des Universitätsklinikums Erlangen, Ulmenweg 18, 91054 Erlangen rekrutiert. Insgesamt konnten 8 männliche Probanden in diese Studie eingeschlossen werden.

3.2 Dialyse und Dialyseregime

Alle Patienten waren Teil des Nachtdialyseprogramms. Dabei ist die vorgesehene Dialysedauer auf eine Dialysezeit von ca. 7:30 h verlängert. Die Standardeinstellung der Dialysat-[Na⁺] in diesem Dialysezentrum liegt bei 138 mmol/l, sodass eines der Einschlusskriterien eine stabile Dialysat-[Na⁺] von 138 mmol/l für mindestens drei Monate war.

Als Dialysegeräte wurden von der Firma Fresenius Medical Care Germany die Serien 5008 und 6008 verwendet. Das jeweilige Dialysegerät wurde jedem Studienteilnehmer für die Dauer der Studie konstant zugeordnet. Das Dialysat wurde online in der Dialysemaschine aus Reinstwasser und einem Dialysat-Konzentrat aus einem zentralen Tank zubereitet. Durch die kontinuierliche Messung der Leitfähigkeit konnte sichergestellt werden, dass die gewünschte Dialysat-[Na⁺] in einem engen Toleranzbereich gehalten werden konnte (Bertinsson, 2005). Trotzdem wurden bei bestimmten Natriumkonzentrationen Proben des Dialysats entnommen, um durch Messungen im hausinternen Labor die Natriumkonzentration im Dialysat zu kontrollieren (siehe Abschnitt 3.4 Messung der Natriumkonzentration im Serum, Blut und Dialysat). Obwohl Ng et al. (2021) in einer Übersichtsarbeit keinen signifikanten Unterschied zwischen der eingestellten und der gemessenen Dialysat-[Na⁺] fanden, sollte dies die Auswertung und Interpretation der Ergebnisse erleichtern (Ng et al., 2021).

Nachdem die Patienten in die Studie aufgenommen waren, wurde die erste Visite durchgeführt. Der genaue Ablauf der Studienvisiten ist in Abschnitt 3.1.1 Studienablauf genauer beschrieben. Darüber hinaus wurden Abbruchkriterien für jeden Patienten klar definiert und dokumentiert. Im Falle von Krämpfen während der Dialyse wurde auf die Gabe von Kochsalzinfusionen verzichtet. Stattdessen wurde den Diabetespatienten Magnesium verabreicht. Alle anderen Patienten erhielten eine Glukoselösung.

Das Protokoll der Änderungen der Dialysat-[Na⁺] ist in Abbildung 3 schematisch dargestellt (siehe Abschnitt 3.1.1 Studienablauf). Nach Abschluss der ersten Studienvisite (V1) wurde die Dialysat-[Na⁺] von 138 mmol/l auf 140 mmol/l angehoben und für eine Dialyseeinheit mit dieser Konzentration dialysiert. In der darauffolgenden Woche wurde die Konzentration auf 142 mmol/l erhöht. Ziel der langsamen Steigerung der Natriumkonzentration war es, die Verträglichkeit zu verbessern.

Die Dialysat-[Na⁺] wurde dann mit der im Studienprotokoll angestrebten max. Konzentration von 142 mmol/l für fünf Wochen konstant gehalten, bevor die zweite Studienvisite (V2) durchgeführt wurde. Nach Abschluss der zweiten Studienvisite wurde die Natriumkonzentration wieder langsam reduziert. Die maximale Reduktionsrate war, analog zur Erhöhung der Dialysat-[Na⁺], 2 mmol/l pro Woche, um auch hier eine bestmögliche Verträglichkeit zu gewährleisten. So wurde direkt im Anschluss an die Visite 2 die Dialysat-[Na⁺] auf 140 mmol/l reduziert. Nach zwei weiteren Schritten mit 2 mmol/l pro Woche wurde in einem letzten Schritt die Dialysat-[Na⁺] auf 135 mmol/l gesenkt. Insgesamt beanspruchte die Reduktion auf eine Dialysat-[Na⁺] von 135 mmol/l drei Wochen.

In den anschließenden fünf Wochen wurde die Dialyse mit konstanter Dialysat-[Na⁺] von 135 mmol/l durchgeführt. Nach Ablauf dieses Zeitraums erfolgte die dritte Studienvisite (V3). Nach weiteren fünf Wochen der Dialyse mit konstanter Dialysat-[Na⁺] von 135 mmol/l erfolgte die vierte und letzte Studienvisite (V4).

3.3 MRT

3.3.1 Grundlagen der MRT

Die in der klinischen Medizin verbreitete Magnetresonanztomographie verwendet zur Darstellung anatomischer Strukturen die Kerne von Wasserstoffatomen. Diese Kerne bestehen aus einem einzigen Proton, welches als Grundeigenschaft einen Spin (deutsch: Drall) innehat. Jeder Kern hat seinen eigenen Spin, wobei die Achsen unkoordiniert im Raum ausgerichtet sind. Aufgrund der positiven Ladung der Protonen entsteht ein wenn auch sehr kleiner und nicht direkt messbarer elektrischer Strom. Gleichzeitig entsteht um die Wasserstoffkerne ein Magnetfeld (Schick, 2005, Weishaupt et al., 2014).

Wird ein Körper in ein sehr starkes äußeres Magnetfeld B_0 eingeführt, interagieren die Protonen aufgrund ihrer Magnetfelder mit dem äußeren Magnetfeld. Sie richten sich teilweise an dem äußeren Magnetfeld aus. Dies geschieht, indem sich die Achse, um die sich die Protonen drehen, spiralförmig der parallelen Ausrichtung annähert. Diese Bewegung wird Präzessionsbewegung genannt und erfolgt mit der Larmorfrequenz. Die Larmorfrequenz kann mit folgender Formel beschrieben werden:

$$\omega_0 = \gamma_0 \times B_0$$

ω_0 : Larmorfrequenz in Megahertz [MHz]

γ_0 : gyromagnetisches Verhältnis in Megahertz pro Tesla [MHz/T]

B_0 : Stärke des Magnetfeldes in Tesla [T]

wobei γ_0 eine elementspezifische Konstante ist. Für Protonen beträgt sie $\gamma_{1H}=42,58$ MHz/T. Auf diesem Prinzip ist die MRT Bildgebung aufgebaut (Weishaupt et al., 2014).

So liegt die Larmorfrequenz in einem 3T-MRT für Protonen bei ungefähr $\omega_{0,1H}=128$ MHz. Sie entspricht dem Bereich von Radiofrequenzen. Um den Effekt des Ausrichtens parallel zu B_0 messen zu können, muss ein zweites, senkrecht zu B_0 stehendes Magnetfeld B_1 erzeugt werden. Außerdem muss das zweite Magnetfeld sehr nahe an der Larmorfrequenz der zu untersuchenden Schicht liegen, um mithilfe des Resonanzeffektes ausreichend viele Protonen anzuregen. Durch die Anregung werden die parallel zu B_0 ausgerichteten Achsen gekippt. Erst die Kippung induziert in den Empfängerspulen eine Spannung. Durch diese Spannung wird die Quermagnetisierung messbar (Liney, 2006).

Um Strukturen darstellen zu können, müssen die Signale von verschiedenen Bereichen im Körper unterschieden werden können. Da in der Empfängerspule ein Summensignal empfangen wird, muss eine Ortskodierung vorgenommen werden. Die Ortskodierung erfolgt über Gradientenspulen. Diese verändern das statische Magnetfeld B_0 dahingehend, dass entlang einer Achse die Feldstärke gleichmäßig verstärkt wird. Die Feldstärkeabhängigkeit der Larmorfrequenz ermöglicht es so, nur bestimmte Anteile gezielt anzuregen. Dies wird auch schichtselektive Anregung bezeichnet.

Um in der Schicht ein Bild zu erzeugen, werden mithilfe von Frequenz- und Phasenkodierung die einzelnen Bildpunkte in der entsprechenden Schicht definiert.

Die Frequenzkodierung nutzt ebenso wie die schichtselektive Anregung einen Feldgradienten (Lesegradient). Dieser wird nach der Anregung eingeschaltet und zerlegt die aus der angeregten Schicht kommenden Signale in ortsspezifische Frequenzen.

Für die zweite Bild-Achse wird senkrecht zur Frequenzkodierung die Phasenkodierung benutzt. Dabei wird ein Phasenkodiergradient geschaltet, der nicht die Frequenz, sondern

nur die Phase ändert, in der die angeregten Protonen schwingen. Das ermöglicht anhand der Phase eine Ortskodierung vorzunehmen.

Alle gemessenen Informationen werden im Anschluss durch computerunterstützte Bildverarbeitungsprogramme zu einem Bild zusammengefasst (Schick, 2005).

3.3.2 Grundlagen ^{23}Na -MRT Messung

Anstelle von Wasserstoffkernen (Protonen) werden beim ^{23}Na -MRT die Kerne des $^{23}\text{Natrium}$ gemessen. $^{23}\text{Natrium}$ hat unter allen biologisch vorkommenden Kernen nach Wasserstoff die zweitstärkste magnetische Resonanz. Obwohl die Natriummenge im Gewebe um ein Vielfaches geringer ist als die Protonenkonzentration, ist aufgrund modernerer Messtechnik und stärkerer Magneten heutzutage eine Messung mit ca. 100 bis 200 mm³ Auflösung innerhalb von 15 min möglich. So wurde diese Technik schon in vielen in vivo Untersuchungen beim Menschen angewendet (Madelin and Regatte, 2013, Konstandin and Nagel, 2014, Dörfelt, 2017, Hammon et al., 2015, Kopp et al., 2013, Kopp et al., 2018, Kopp et al., 2012, Maier, 2019, Mitsides et al., 2020, Nagel et al., 2011).

3.3.3 Durchführung ^{23}Na -MRT Messung

Die Messungen wurden mit einem 3T-MRT (Magnetom Skyra und Vida, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland) mit zusätzlicher Natriumunterschenkelspule (Stark Contrast, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. In der Natriumspule wurden bei allen Messungen vier Kalibrierröhrchen mitgescannt. Zwei dieser vier Röhrchen enthielten reine Kochsalzlösungen mit Konzentrationen von 20 und 40 mmol/l. Um die Eigenschaften des im Gewebe gebundenen Natriums zu simulieren, wurden die anderen beiden Röhrchen mit den gleichen Kochsalzkonzentrationen (20 und 40 mmol/l) befüllt und zusätzlich mit jeweils 5% Agarose (Carl Roth GmbH, Standard ROTI[®]garose Art. Nr. 3810) angedickt. Bei der Auswertung der Bilder dienten diese Röhrchen als Referenzwert zur Bestimmung des Natriums im Gewebe (Maier, 2019).

Gemessen wurde, nachdem der Patient mindestens 15 min ruhig in liegender Position gelagert worden war. Dafür wurde der Patient auf dem Rücken und mit den Füßen voran auf der Untersuchungsliege platziert. Danach wurde der größte Umfang des linken Unterschenkels, im Bereich des Musculus triceps surae, in der Natrium Unterschenkelspule positioniert und mit Sandkissen stabilisiert.

Für den Fall des Unbehagens oder eines Notfalles erhielten die Patienten eine Notfallglocke. Zum Schutz des Gehöres wurden alle Patienten mit einem Kopfhörer ausgestattet, der zum einen die Geräuschemissionen des Scanners dämpfte und zum anderen die Kommunikation mit dem Untersucher erleichterte.

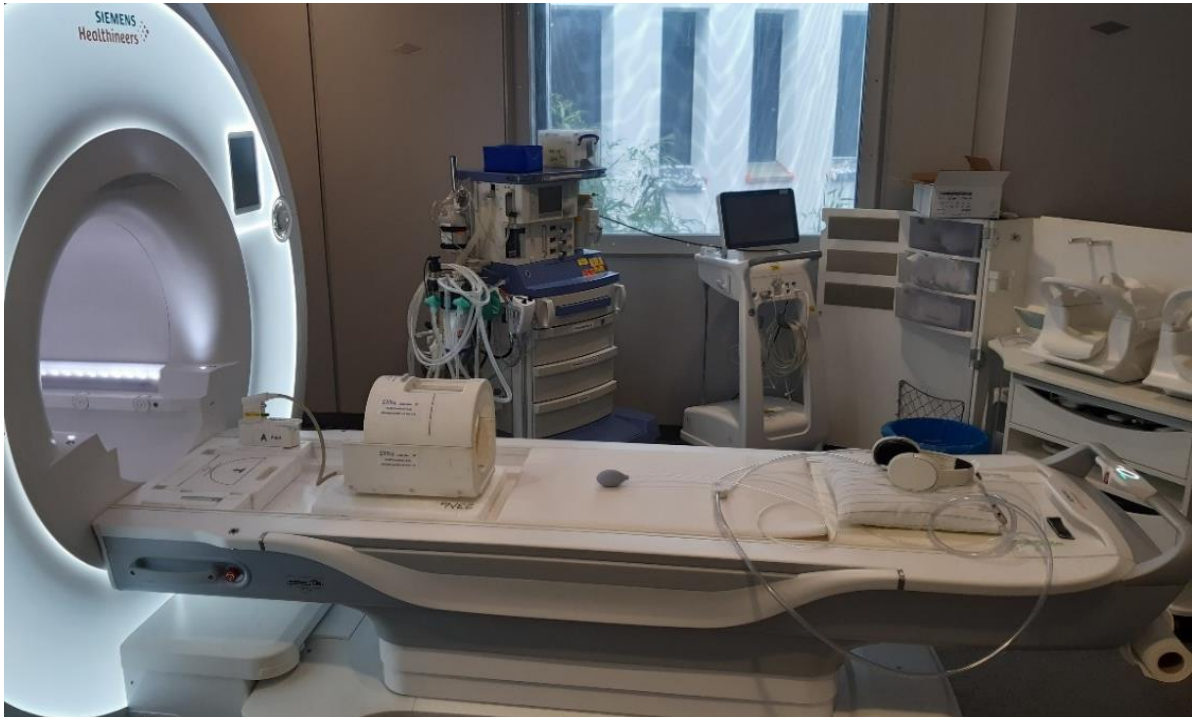


Abbildung 5: MRT-Scanner mit ^{23}Na Spule, Notfallglocke und Gehörschutz

Alle Messungen erfolgten ohne Kontrastmittelgabe.

Die Messungen erfolgten nach einem festgelegten Schema. Die chronologische Reihenfolge der gemessenen Sequenzen ist in Tabelle 2 abgebildet.

^1H -Bildgebung
- Localizer
- T2-Map
- Vibe-Dixon
^{23}Na -Bildgebung
- ^{23}Na -Gradientenechosequenz
- DA 3D PR
- DA 3D PR + IR

Tabelle 2: chronologische Reihenfolge der gemessenen Sequenzen

Begonnen wurde mit der ^1H -Bildgebung. Die Localizer Sequenz wurde dazu verwendet, die richtige Lagerung von Bein, Spule und Kalibrierrohrchen im Isozentrum des Magnetfeldes zu überprüfen. Bei nicht optimaler Lagerung wurde die Position angepasst und erneut mittels der Localizer Sequenz die Lagerung überprüft. Erst nachdem die optimale Lagerung erreicht worden war, wurde mit den eigentlichen Messungen begonnen. Es folgten die T2-Map und eine Sequenz zur Bestimmung des Fettanteils im Gewebe (Vibe-Dixon). Aus der T2-Map

wurde die Dauer der transversalen Zerfallskonstante als Anhaltspunkt für den Wassergehalt in der Muskulatur verwendet.

Für die ²³Natrium Bildgebung wurden drei Sequenzen verwendet. Die ²³Natrium-Gradientenechosequenz (²³Na-Gre) mit einer Echozeit von 2,07 ms und die Density Adapted 3Dimensional Projection Reconstruction (DA 3D PR) mit einer Echozeit von 0,3 ms wurden verwendet, um den Gesamt-Natriumgehalt im Gewebe zu messen. Um diese kurze Echozeit zu erzielen, wurde eine radiale Abtastung anstelle der kartesischen Abtastung durchgeführt. Das hatte zur Folge, dass die Bild-Auflösung reduziert wurde und insbesondere die Haut mittels der DA 3D PR nicht ausgewertet werden konnte. Die Density Adapted 3Dimensional Projection Reconstruction mit Inversion Recovery (DA 3D PR + IR) mit einer Inversionszeit von 34 ms ermöglichte es, frei bewegliches Natrium zu unterdrücken. Dies ermöglichte es, an Eiweiße oder andere negativ geladene Makromoleküle gebundenes Natrium von in Lösung befindlichem Natrium zu unterscheiden (Maier, 2019, Nagel et al., 2011, Nagel et al., 2009).

Durch die langen Echozeiten der ²³Natrium-Gradientenechosequenz und der Density Adapted 3Dimensional Projection Reconstruction mit Inversion Recovery und trotz der Kalibrierröhren wird der Natrium Gehalt in dieser Arbeit in arbitrary units („Willkürliche Einheiten“, a.u.) angegeben. Dies soll verdeutlichen, dass nicht das gesamte Natrium gemessen wurde, sondern nur noch die Anteile, die bis zum Messzeitpunkt noch nicht abgeklungen waren.

Die den Sequenzen zugrundeliegenden Parameter sind in Tabelle 3 aufgeführt.

	→Sequenzen ↓Einheiten	¹ H-Bildgebung			²³ Natrium-Bildgebung		
		Localizer	T2-Map	Vibe-Dixon	²³ Na-Gre	DA 3D PR	DA 3D PR + IR
Anzahl der Schichten	slices	3	5	36	1	17	17
Field of View	FOV [mm]	192	192	192	192	192	192
Matrixgröße	Matrix	256	128	128	64	64	64
Schichtdicke	slice-thickness [mm]	10	10	5	30	20	20
Auflösung	mm per Px	0,75	1,5	1,5	3	3	4
Repetitionszeit	TR [mm]	8,6	3000	50	100	100	124
Echozeit	TE [mm]	4	9,5	1,52; 3,07; ...	2,07; 4,65; ...	0,3; 13	0,3
Inversionszeit	Ti [ms]	-	-	-	-	-	34
Mittelung	averages	2	1	1	128	1	1
Aufnahmezeit / Scanzeit / Messzeit	Scanning time [min:s]	00:15	06:21	04:00	13:40	10:15	09:50
Flipwinkel	flip-angle [°]	20	180	6	90	90	90
Bandbreite	Hz/Px	320	450	795	430	100	100

Tabelle 3: Übersicht über die verwendeten Sequenzparameter

3.3.4 Auswertung ^{23}Na -MRT Bildgebung

Im Anschluss an die Messungen mussten die DA 3D PR und die DA 3D PR+IR Rohdatensätze noch mit dem MatLab-basierten Rekonstruktionsprogramm der MR-Physikabteilung „RadialRecon“ rekonstruiert werden. Die Bilder wurden mit dem Open-Source Programm ImageJ (Version 1.48v) ausgewertet. Zuerst wurden alle Bilder auf die gleiche Auflösung von 128x128 Pixel formatiert. Im Anschluss erfolgte die Auswertung. Dabei wurden in Anbetracht der besseren Bildqualität der ^1H -MRT-Bildern im Vergleich zu den ^{23}Na -MRT-Bildern zuerst in den ^1H -MRT-Bildern die einzelnen auszuwertenden Regionen (Regions of Interest (ROI)) definiert. Die auszuwertenden Regionen sind in Tabelle 4 aufgeführt und exemplarisch in Abbildung 6 zu sehen.

1. Hintergrundrauschen
2. 20mM NaCl + 5% Agarose – Kalibrierröhrchen
3. 20mM NaCl – Kalibrierröhrchen
4. 40mM NaCl + 5% Agarose – Kalibrierröhrchen
5. 40mM NaCl – Kalibrierröhrchen
6. Musculus triceps surae
7. Haut, Abschnitt bei dem das Bein auf dem zylinderförmigen Phantomhalter aufliegt

Tabelle 4: Regions of Interest, die bei der Datenauswertung ausgewertet wurden

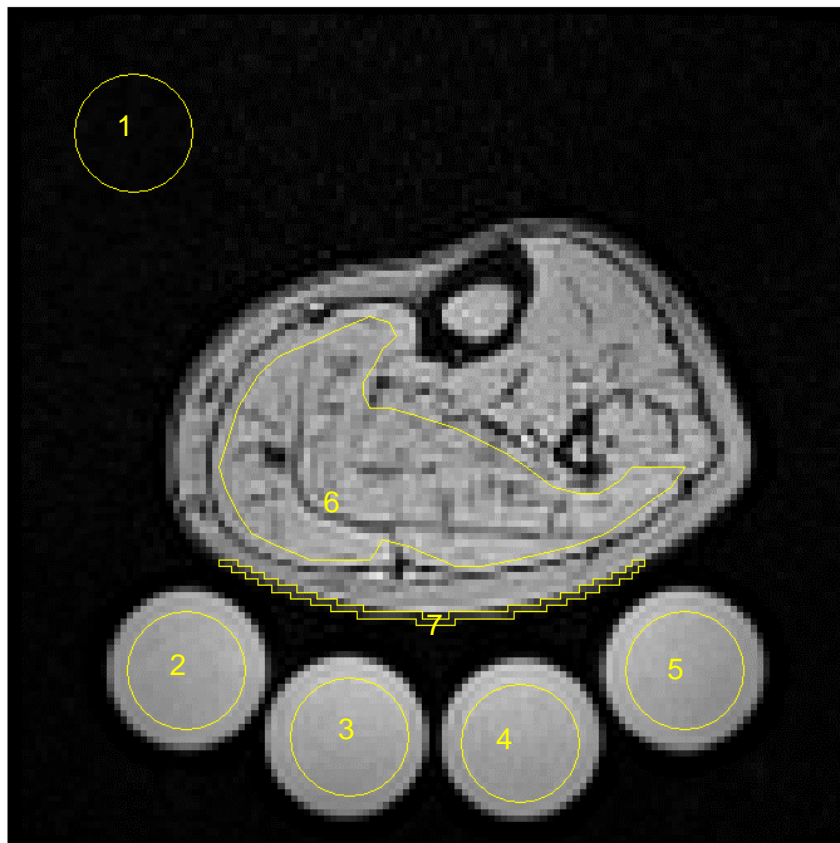


Abbildung 6: Exemplarische Darstellung der eingezeichneten ROIs in einem ausgewerteten ^1H -Bild

Für die ROI 7. Haut wurde als Grenzwert der vierfache Grauwert des Hintergrundrauschens der ^{23}Na -Gre-Sequenz angenommen. Danach wurde die Haut im Bereich des Unterschenkels, der der Spule auflag, mit einer einen Pixel dicken Schicht definiert. Dies entspricht einer Schichtdicke von 3 mm und enthält Anteile sowohl aus dem

Unterhautfettgewebe und der Dermis als auch, aufgrund des Partialvolumeneffekts, der Auflagefläche.

Im Anschluss wurde für jede ROI der mittlere Grauwert mithilfe des Programms errechnet. Hiernach konnten die Referenzgrauwerte der Kalibrierungsröhrchen und des Hintergrundrauschens (Natriumkonzentration = 0 mmol/l) mit den mittleren Grauwerten der anderen ROIs verglichen werden. Mit der linearen Trendanalyse von Microsoft Excel wurden die Natriumkonzentrationen in den untersuchten Bereichen errechnet.

3.4 Messung der Natriumkonzentration im Serum, Blut und Dialysat

Nachdem alle Probanden alle Visiten durchlaufen hatten, wurden Serumproben im klinikinternen Laboratorium (Zentrallaboratorium der Universitätsklinik Erlangen, Deutschland) untersucht. Die Dialysatproben wurden direkt nach der Entnahme ebenfalls im klinikinternen Laboratorium (Zentrallaboratorium der Universitätsklinik Erlangen, Deutschland) untersucht.

Im Zentrallaboratorium wurde im Serum unter anderem die Natrium- und Kaliumkonzentration, Retentionsparameter, Entzündungsparameter, Blutfette und Herzinsuffizienzmarker bestimmt. Die Elektrolyte wurden mittels einer ionenselektiven Elektrode bestimmt, die weiteren Bestimmungsmethoden sind in Tabelle 12 im Abschnitt 7 Anhang nachzulesen.

Zur Bestimmung der Natriumkonzentration wurde eine ionenselektive Elektrode (ISE) verwendet. Das Verfahren der ISE beruht auf Potenzialunterschieden zwischen einer Bezugslösung und der Probe. Dafür werden zwei Elektroden benötigt, eine Messelektrode und eine Referenzelektrode. Die Messelektrode befindet sich in einer Bezugslösung, die wiederum mit einer ionenselektiven Membran von der zu untersuchenden Flüssigkeit getrennt ist.

Werden die Referenzelektrode und die Messelektrode in der Bezugslösung mit einem Voltmeter verbunden und in eine zu untersuchende Flüssigkeit getaucht, kommt es durch das Konzentrationsungleichgewicht zwischen der Probe und der Bezugslösung zu Ionenbewegungen an der ionenselektiven Membran. Dies wiederum bewirkt ein messbares Potential zwischen den beiden Elektroden. Dieses Potential lässt sich mit der Nernst-Gleichung beschreiben und ist abhängig von der Konzentration beziehungsweise Aktivität der Ionen.

Um nun vom Potential auf die Konzentration schließen zu können, muss eine Kalibration mithilfe von Lösungen mit bekannten Konzentrationen erfolgen (Burnett et al., 2000, Müller-Plathe, 2019).

Bei der direkten Methode werden die Elektroden direkt in die Probe getaucht. Dies kann zu Proteinablagerungen an der Messzelle führen, misst aber die tatsächlich wirksame Aktivität der Ionen in der zu untersuchenden Lösung.

Bei der indirekten Methode wird die Probe mit demineralisiertem Wasser und einer Pufferlösung verdünnt. Da nur der wässrige Anteil verdünnt wird, die Protein- und Lipidfraktion hingegen nicht verdünnt werden, erfolgt eine größere Verdünnung des wässrigen Anteils. Da nur die Aktivität der Ionen im wässrigen Anteil gemessen werden, ergeben sich dadurch falsch niedrige Messwerte. Dieser Effekt ist als Volumenverdünnungseffekt bekannt und muss bei der Interpretation der Messwerte beachtet werden (Aw and Kiechle, 1985).

In dieser Studie wurde die Elektrolytkonzentrationen in den Serumproben im Zentrallaboratorium mit der indirekten ISE gemessen. Das im Laboratorium verwendete Messprotokoll wurde streng nach den Vorschriften der Rili-BÄK und der Standard Operating Procedure des Zentrallaboratoriums durchgeführt. So wird zweimal täglich in verschiedenen Kontrolllösungen die Natriumkonzentration gemessen und auf die Abweichung vom Zielwert hin untersucht. Außerdem erfolgt monatlich eine Berechnung, bei der die Präzision und die Richtigkeit der mit den Kontrolllösungen ermittelten Werte überprüft werden. Zusätzlich wird vierteljährlich an einem Ringversuch zur externen Qualitätskontrolle teilgenommen. Dadurch wird sichergestellt, dass die von der Rili-BÄK maximal tolerierten Abweichung vom wahren

Wert kleiner als 3% eingehalten wird (Vorstand der Bundesärztekammer, 2019, Universitätsklinikum Erlangen Zentrallaboratorium, 2020, Universitätsklinikum Erlangen Zentrallaboratorium, 2022).

Auch das in dieser Studie verwendete BGA-Gerät (ABL 800 FlexQ Modul, Radiometer GmbH, Krefeld, Deutschland) misst die Natriumkonzentration mit einer ISE. Aber im Unterschied zum Verfahren im Labor wird beim BGA-Gerät als Probe Vollblut verwendet. Um den Volumenverdünnungseffekt zu umgehen, wurde hierbei mit der direkten ISE gemessen (Radiometer Medical ApS, 2017).

3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Computerprogramm SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 27.0.0.0, IBM, New York, USA). Der Kolmogorov-Smirnov Test wurde verwendet, um die Daten auf Normalverteilung zu prüfen. Die meisten Messwerte wurden mit dem t-Test für verbundene Stichproben auf signifikante Unterschiede untersucht. Ein kleiner Teil der Messwerte wurde mit dem McNemar-Test beziehungsweise der linearen Regressionsanalyse untersucht.

Werte, die größer als das eineinhalbfache des Interquartilsabstands waren, wurden als Ausreißer einer genaueren Betrachtung unterzogen. Waren diese Werte dennoch plausibel wurden sie in die Auswertung aufgenommen. Waren sie es nicht, wurden sie ausgeschlossen. Ausgeschlossene Werte wurden dennoch in den Graphiken dargestellt und durch ausgrauen und einklammern kenntlich gemacht.

Bei allen Testverfahren wurde ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant betrachtet. p-Werte $\geq 0,05$ wurden als statistisch nicht signifikant betrachtet. In den Fällen, in denen der p-Wert nicht das Signifikanzniveau erreicht hat, aber kleiner gleich $0,08$ war, wurde es als ein möglicher, aber nicht signifikanter Trend gewertet.

In dieser Arbeit werden berechnete Daten in der Form „Mittelwert \pm Standardabweichung“ angegeben.

Die Graphen wurden mithilfe von Prism (GraphPad Prism, Version 5, Graphpad Inc., San Diego, USA) erstellt.

Um die Lesbarkeit des Textes und die Übersichtlichkeit der Grafiken zu verbessern, wurden p-Werte teilweise durch das Plus-Symbol ersetzt. Wobei ein einfaches Symbol für eine $p < 0,05$, ein doppeltes Symbol für ein $p < 0,01$ und ein dreifaches Symbol für ein $p < 0,001$ steht. Für nicht signifikante p-Werte wurden teilweise die Buchstaben „ns“ verwendet.

Um die p-Werte der verschiedenen verglichenen Visiten in den Graphiken zu veranschaulichen, wurden die zwei miteinander verglichenen Zeitpunkte jeweils oberhalb der Graphen mit einem Balken verbunden.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Für diese Studie wurden acht männliche Patienten rekrutiert. Die anthropometrischen Daten sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Die Grunderkrankungen und Co-Morbiditäten, sowie die Medikation der Probanden sind im Abschnitt 7 in Tabelle 11 zusammengefasst.

	Hämodialysepatienten (insgesamt n = 8, davon: männlich = 8, weiblich = 0)		
	Mittlerwert Standardabweichung	±	Minimum Maximum
Alter [Jahre]	49 ± 14		24 63
Körpergröße [cm]	183 ± 5		178 194
Körpergewicht [kg]	89,1 ± 14,9		66,9 114,0
BMI [kg/m ²]	26,7 ± 4,7		20,4 34,8
Syst. Blutdruck [mmHg]	136 ± 26		100 163
Diast. Blutdruck [mmHg]	80 ± 15		54 96
Dauer der Dialysepflichtigkeit [Jahre]	7,9 ± 5,4		0,6 15,3

Tabelle 5: Anthropometrische Daten der Probanden zu Studienbeginn

4.2 Drop-out

Im Studienverlauf trat bei einem der acht Patienten eine schwere gastrointestinale Blutung auf. Zusätzlich entwickelte dieser Proband eine Sepsis mit septischem Schock, der einen längeren Aufenthalt auf einer Intensivstation erforderte.

Aus diesem Grund flossen die Ergebnisse der Visite 3 und Visite 4 dieses Probanden nicht in die Auswertung ein, sondern nur die Messwerte der ersten beiden Visiten.

4.3 Kontrolle der Dialysatnatriumkonzentration und Verlauf der Dialysen

Um sicher zu sein, dass die an den Dialysegeräten eingestellten Veränderungen der Dialysat-[Na⁺] eintraten, wurden im Verlauf der Studie zu verschiedenen Zeitpunkten Proben

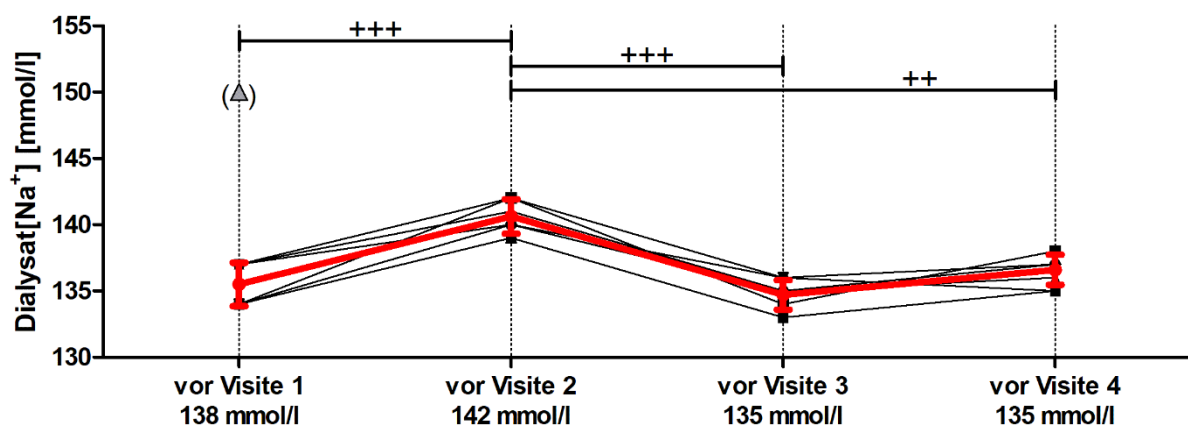


Abbildung 7: Verlauf der Dialysat-[Na⁺], durch indirekte ionenselektive Elektrode bestimmt.

Individuelle Dialysat-[Na⁺]-Verläufe Schwarz, Mittelwert und die Standardabweichung Rot. Ausreißer ausgegraut, eingeklammert und nicht mit ausgewertet.

Die gemessenen Dialysat-[Na⁺] folgt dem geplanten Profil, obwohl sie sich teilweise von den eingestellten Werten unterschieden (siehe Tabelle 6 und Abbildung 3).

des Dialysats entnommen. Diese wurden daraufhin im klinikinternen Labor untersucht (siehe Abschnitt 3.2 Dialyse und Dialyseregime und 3.4 Messung der Natriumkonzentration im Serum, Blut und Dialysat). Zu den Zeitpunkten vor den Visiten 1 und 4 wurden nur eine reduzierte Anzahl an Werten dokumentiert. Insgesamt fehlen drei Messwerte.

Die durchgeführten Kontrollen der Natriumkonzentration im Dialysat ergaben zum größten Teil, dass die eingestellten Werte gut eingehalten wurden. Es zeigte sich aber auch ein unplausibel erhöhter Messwert bei der Bestimmung vor Visite 1, der entsprechend als Ausreißer nicht in die weitere Auswertung aufgenommen wurde. Außerdem zeigte sich, dass die Natriumkonzentration statistisch signifikant bei zwei von vier kontrollierten Zeitpunkten von der eingestellten Konzentration abwich (siehe Abbildung 7 und Tabelle 6).

	Dialysatnatriumkonzentration		
	Eingestellt [mmol/l]	Gemessen [mmol/l]	p-Wert
Konstante Phase vor Visite 1 (n = 6)	138	135 ± 2	0,014
Konstante Phase vor Visite 2 (n = 8)	142	141 ± 1	0,020
Konstante Phase vor Visite 3 (n = 7)	135	135 ± 1	0,522
Konstante Phase vor Visite 4 (n = 5)	135	136 ± 1	0,109

Tabelle 6: Vergleich zwischen eingestellten und im Labor gemessenen Dialysat-[Na⁺] (Mittelwert ± Standardabweichung).

Signifikante Werte sind zur besseren Lesbarkeit optisch hervorgehoben.

Obwohl sich die gemessenen Konzentrationen im Dialysat von den eingestellten teilweise signifikant unterschieden, folgten sie dennoch dem gewünschten Verlauf. So zeigten die, in den konstanten Phasen vor den Studienvisiten, gemessenen Dialysat-[Na⁺] signifikante Änderungen zwischen V1/V2 ($p < 0,001$, $n = 6$), V2/V3 ($p < 0,001$, $n = 7$) und V2/V4 ($p = 0,002$, $n = 5$).

Allerdings zeigten sich zwischen den Visiten 1 und 3 sowie 1 und 4 keine signifikanten Veränderungen in der Natriumkonzentration.

Die übrigen Dialyseparameter sind in einer Übersicht in Tabelle 7 zusammengefasst.

Durchschnittliche Dialyseparameter in der konstanten Phase	Vor Visite 1	Vor Visite 2	Vor Visite 3	Vor Visite 4
Dauer einer Dialysebehandlung [h:min]	6:58 ± 0:58	7:07 ± 0:38	6:47 ± 1:01	6:59 ± 0:46
Dialyseendgewicht [kg]	87,4 ± 13,2	87,6 ± 13,2	87,0 ± 14,1	86,4 ± 14,0
Dialysat [K ⁺] [mmol/l]	3 ± 0	3 ± 0	3 ± 0	3 ± 0
Dialysat [HCO ₃ ⁻] [mmol/l]	31 ± 2	31 ± 1	31 ± 1	31 ± 1
Brutto Ultrafiltration [ml]	2742 ± 1245	2994 ± 1114	2243 ± 1188	2390 ± 1197
Substituiertes Volumen [l]	42,7 ± 7,2	42,6 ± 14,5	39,2 ± 10,1	39,0 ± 11,7
Blutfluss [ml/min]	280 ± 43	287 ± 30	287 ± 36	293 ± 27
Dialysatfluss [ml/min]	503 ± 23	500 ± 0	500 ± 0	501 ± 10

Tabelle 7: Übersicht über die Dialyseparameter (Mittelwert ± Standardabweichung)

4.4 Laboranalysen

4.4.1 Natriumkonzentration im Serum im Vergleich zum Vollblut

Die Elektrolytkonzentration im Blut wurde initial mittels eines Blutgasanalysegerätes bestimmt. Hier zeigte sich, dass auch kleine Änderungen der Dialysat-[Na⁺] einen Einfluss auf die Natriumkonzentration im Blut haben.

Bei den Probanden zeigte sich zu Beginn der Studie eine Natriumkonzentration im Vollblut von 136 ± 2 mmol/l ($n = 8$). Diese stieg signifikant nach Erhöhung der Dialysat-[Na⁺] bei der zweiten Visite auf 140 ± 2 mmol/l ($n = 8$, $p < 0,01$) an. Nach Reduktion der Dialysat-[Na⁺] fiel die Natriumkonzentration auf 138 ± 2 mmol/l (V2/V3: $n = 7$, $p < 0,05$) und im weiteren Verlauf bei Visite 4 auf 136 ± 2 mmol/l (V2/V4: $p < 0,05$, $n = 7$) ab (siehe Abbildung 8a) Vollblut [Na⁺]).

Zwischen V1 und V3 beziehungsweise V4 ließen sich wie auch schon bei der Dialysat-[Na⁺] keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

Die Messung der Natriumkonzentration in den Serumproben durch die indirekte ISE zeigte allerdings ein anderes Bild. Hier hatten die Probanden zu Beginn der Studie im Serum eine Natriumkonzentration von 137 ± 4 mmol/l ($n = 8$). Diese stieg dann auch bei Visite 2 auf

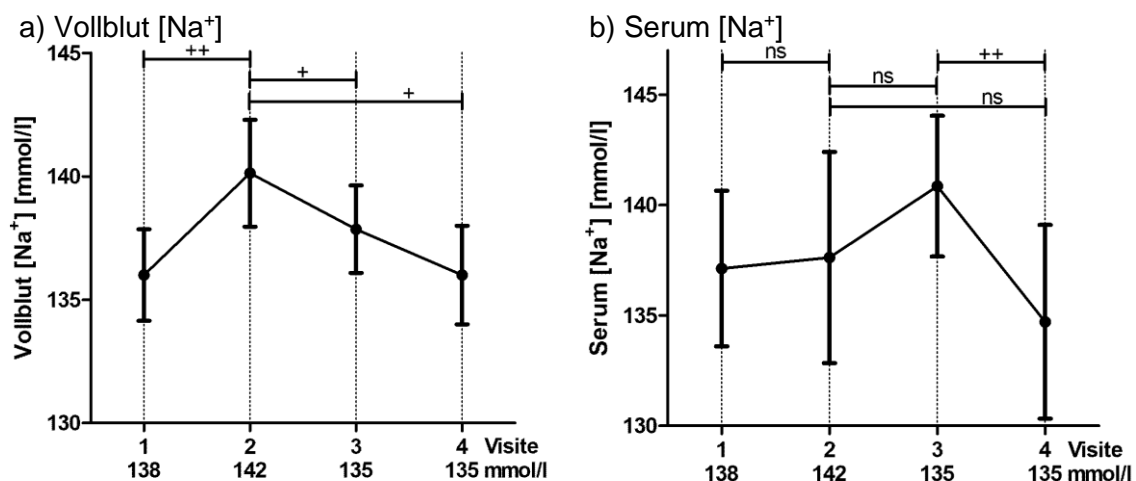


Abbildung 8: a) Verlauf der Natriumkonzentration im Vollblut (BGA-Messung), b) Verlauf der Natriumkonzentration im Serum (Zentrallabor)

Hinweis: Die Skalierung der y-Achsen wurde bei 130 mmol/l begonnen.

138 ± 5 mmol/l ($n = 8$) an. Allerdings stieg die Natriumkonzentration bei der Visite 3 weiter auf 141 ± 3 mmol/l ($n = 7$). Diese fiel erst bei Visite 4 wieder auf 135 ± 4 mmol/l ($n = 7$) ab.

In der statistischen Auswertung zeigte sich nur eine signifikante Änderung zwischen den Studienvisiten V3/V4 ($p < 0,01$, $n = 7$), und knapp nicht signifikant zwischen V2/V4 mit einem p-Wert von 0,055 ($n = 7$). Zwischen den anderen Visiten V1/V2 und V2/V3, fanden sich im Gegensatz zur BGA, keine signifikanten Veränderungen (siehe Abbildung 8b) Serum [Na⁺]).

4.4.2 Veränderung der Laborparameter unter der Intervention

Bei den weiteren Parametern, die im Serum neben den Elektrolyten bestimmt wurden (Entzündungswerte, Retentionsparameter, Cholesterin und Herzinsuffizienzmarker), zeigten sich nur beim anorganischen Phosphat signifikante Veränderungen.

Dieses stieg bei der dritten Visite signifikant von $4,1 \pm 1,3$ mg/dl (n = 8) auf $5,8 \pm 1,5$ mg/dl (n = 7) (p = 0,03) an und blieb auch zur vierten Visite auf diesem erhöhten Niveau (siehe Tabelle 8).

Die weiteren untersuchten Parameter sind in Tabelle 8 aufgeführt.

	Visite 1 (n = 8)	Visite 2 (n = 8)	Visite 3 (n = 7)	Visite 4 (n = 7)
Anorg. Phosphat [mg/dl]	$4,5 \pm 1,0$	$4,1 \pm 1,3$	$5,8 \pm 1,5$	$5,6 \pm 1,4$
Harnstoff [mg/dl]	106 ± 15	94 ± 15	113 ± 26	114 ± 23
Kreatinin [mg/dl]	$8,23 \pm 0,78$	$7,92 \pm 0,74$	$8,60 \pm 1,05$	$8,22 \pm 0,94$
Ges. Eiweiß [g/l]	$67,8 \pm 5,5$	$66,5 \pm 4,6$	$68,9 \pm 3,9$	$66,8 \pm 4,9$
Albumin [g/l]	$39,7 \pm 2,9$	$38,8 \pm 4,6$	$41,2 \pm 2,9$	$39,5 \pm 3,0$
High sensitive CRP [mg/l]	$4,57 \pm 5,98$	$3,46 \pm 3,01$	$3,72 \pm 4,32$	$12,84 \pm 24,22$
IL-6 [pg/ml]	$8,10 \pm 4,44$	$7,24 \pm 4,26$	$7,12 \pm 4,43$	$13,91 \pm 16,23$
NT-pro-BNP [pg/ml]	3996 ± 3578	6114 ± 6879	2691 ± 2604	3502 ± 4753
Cholesterin [mg/dl]	205 ± 68	195 ± 63	190 ± 45	182 ± 54
HDL [mg/dl]	38 ± 8	38 ± 7	37 ± 11	38 ± 9
LDL [mg/dl]	135 ± 47	130 ± 44	123 ± 31	118 ± 35

Tabelle 8: weitere im Serum bestimmte Parameter.

Signifikanter Anstieg des anorganischen Phosphats von V2 auf V3 und V4. Alle weiteren Parameter zeigten keine signifikanten Veränderungen im Studienverlauf.

Hinweis: Werte sind angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung, signifikant veränderte Werte sind optisch hervorgehoben.

4.5 Körpergewicht und Wasserhaushalt

Wie bereits im Abschnitt 2.2.2 Einfluss des Natriums auf den Wasserhaushalt beschrieben, gehen die klassischen Modelle der Natrium-Wasser-Homöostase von einer Zunahme des Körpergewichts mit Bildung von Ödemen bei erhöhter Natriummenge im Körper aus. Außerdem kann es durch die Niereninsuffizienz zu einer gestörten Wasserausscheidung kommen (Geberth and Nowack, 2014c). Aus diesem Grund wurden bei allen Patienten auch das Körpergewicht sowie die Körperzusammensetzung mittels Bioimpedanzspektroskopie gemessen.

4.5.1 Veränderung des Körpergewichts

Im Studienverlauf zeigten sich keine signifikanten Veränderungen des Körpergewichtes. Dieses wurde bei den Studienvisiten direkt vor den Dialysebehandlungen erhoben. Das Gewicht lag zu Beginn der Studie bei $89,1 \pm 14,9$ kg ($n = 8$). Bei der zweiten Visite hatten die Probanden im Mittel ein Körpergewicht von $89,1 \pm 16,1$ kg ($n = 8$). Die Messungen des Körpergewichts bei Visite 3 mit $87,6 \pm 14,3$ kg ($n = 7$) und bei Visite 4 mit $88,7 \pm 14,1$ kg ($n = 7$) zeigten ebenfalls keine signifikanten Änderungen (siehe Abbildung 9 a) Körpergewicht).

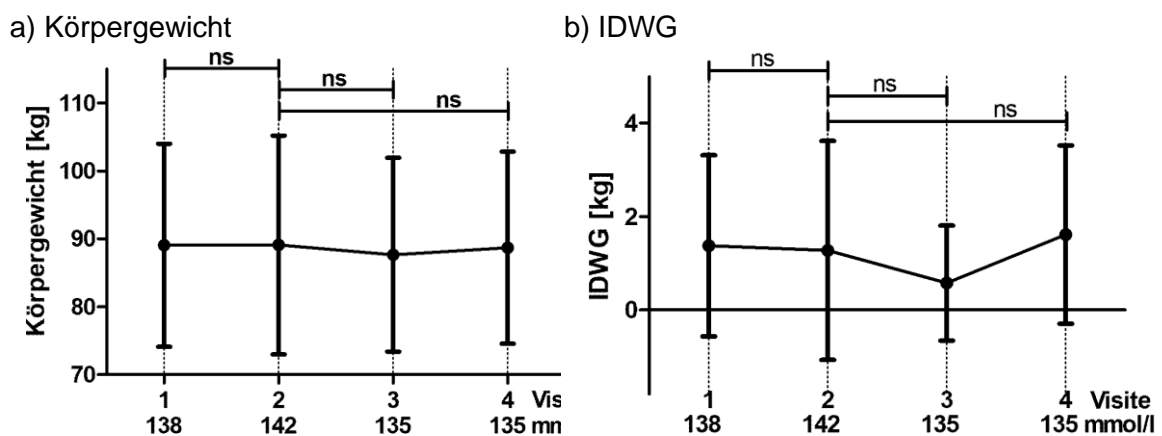


Abbildung 9: a) das Körpergewicht ist im gesamten Studienverlauf konstant.
b) es zeigte sich keine signifikante Veränderung des Interdialytic weight gain (IDWG)
Hinweis: Skalierung der y-Achsen wurde an die Daten angepasst.

Die interdialytische Gewichtszunahme (interdialytic weight gain, IDWG) zeigte bei Visite 1 ($1,37 \pm 1,94$ kg $n = 8$), Visite 2 ($1,27 \pm 2,34$ kg $n = 8$, $V1/V2$ $p = 0,85$), Visite 3 ($0,58 \pm 1,23$ kg $n = 7$, $V2/V3$ $p = 0,72$) und Visite 4 ($1,56 \pm 1,77$ kg $n = 7$, $V2/V4$ $p = 0,63$) keine signifikanten Veränderungen (siehe Abbildung 9 b) IDWG).

4.5.2 Ödeme

Bei der klinischen Untersuchung der Ödeme bestand eine Tendenz zu vermehrten Ödemen bei höherer Dialysat-[Na⁺], aber es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Bei Visite 1 wiesen drei der acht Probanden klinisch Ödeme auf. Im Rahmen der zweiten Visite zeigten fünf Patienten Ödeme. Diese Zunahme von Ödemen hatte einen p -Wert $>0,05$.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich beim Vergleich von Visite 2 mit Visite 3 bei der nur noch ein Proband von sieben und bei Visite 4 zwei von sieben Probanden Ödeme zeigten. Diese Ergebnisse erwiesen sich bei der statistischen Auswertung als nicht signifikant.

4.5.3 Änderung des Körperwasser gemessen mittels Bioimpedanzspektroskopie

Die Bioimpedanzspektroskopie ermöglicht es im Gegensatz zu den klinischen Untersuchungen, Veränderungen im Wasserhaushalt objektivierbar zu messen.

Hierfür werden ungefährliche Wechselströme mit unterschiedlichen Frequenzen durch den Körper geleitet. Anhand der Impedanz können Rückschlüsse auf die Zusammensetzung des Körpers gezogen werden und so unter anderem eine individuelle Überwässerung (Overhydration) berechnet werden (siehe Abschnitt 3.1.1.4 Bioimpedanzspektroskopie).

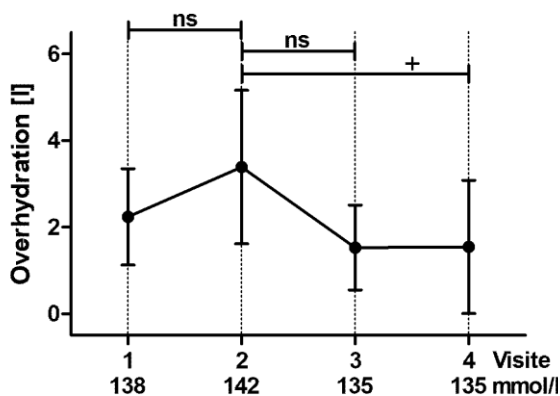
Bei der Bestimmung des Gesamtkörperwassers zeigten sich im Studienverlauf keine signifikanten Veränderungen (siehe Tabelle 9).

Die Auswertung der Overhydration ließ dagegen in Teilen statistisch signifikante Veränderungen erkennen (siehe Abbildung 10a) Overhydration). Bei Visite 1 waren die Probanden mit $2,2 \pm 1,1$ l überwässert. Dies erhöhte sich bei Visite 2 mit einem p-Wert von 0,060 knapp nicht signifikant auf $3,4 \pm 1,8$ l. Bei Visite 3 und 4 konnte eine Abnahme der Überwässerung auf $1,5 \pm 1,0$ l bzw. $1,5 \pm 1,5$ l (V2/V3: $p = 0,088$, $n = 7$ und V2/V4: $p < 0,05$, $n = 7$) beobachtet werden.

Zur genaueren Betrachtung der relativen Änderungen zwischen dem extrazellulären Kompartiment und dem intrazellulären Kompartiment wurde der E/I-Quotient (Extrazellulärvolumen / Intrazellulärvolumen) verwendet, da sich bei der isolierten Betrachtung der Kompartimente keine signifikanten Veränderungen zeigten (siehe Tabelle 9).

Bei der Betrachtung des E/I-Quotienten lag dieser bei der ersten Visite bei $0,88 \pm 0,05$ ($n = 8$) und stieg bei Visite 2 auf $0,92 \pm 0,09$ ($p > 0,05$, $n = 8$) an. Zur dritten und vierten Visite fiel er auf $0,85 \pm 0,09$ (V2/V3: $p = 0,076$, $n = 7$) bzw. $0,86 \pm 0,09$ (V2/V4: $p < 0,05$, $n = 7$) ab (siehe Abbildung 10b) E/I-Quotient).

a) Overhydration



b) E/I-Quotient

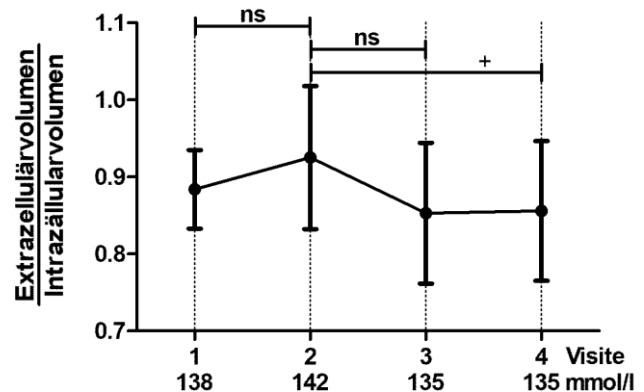


Abbildung 10: Der Verlauf der Overhydration a) und des E/I-Quotienten zwischen Extrazellulärraum und Intrazellulärraum b).

Das zusätzliche Wasser akkumuliert hauptsächlich im Extrazellulärraum, was erkennbar durch einen Anstieg des E/I-Quotienten ist.

	Visite 1 (n = 8)	Visite 2 (n = 8)	Visite 3 (n = 7)	Visite 4 (n = 7)
Gesamtkörperwasser [l]	45,9 ± 6,5	46,6 ± 6,5	44,8 ± 4,6	45,0 ± 5,1
Extrazellulärvolumen [l]	21,5 ± 3,3	22,4 ± 4,2	20,6 ± 2,8	20,8 ± 3,1
Intrazellulärvolumen [l]	24,4 ± 3,3	24,1 ± 2,4	24,1 ± 2,3	24,3 ± 2,5

Tabelle 9: Übersicht über den Wasserhaushalt der Probanden im Studienverlauf. Zwischen den Visiten zeigten sich keine signifikanten Veränderungen (Mittelwert ± Standardabweichung).

4.6 Blutdruck

4.6.1 Blutdruckänderung nach Modifikation der Dialysat-[Na⁺]

Der Blutdruck ist ein im klinischen Alltag leicht zu erhebender Parameter. Er ist bei chronischer Erhöhung ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität.

Bei Visite 1 hatten die Probanden im Mittel einen systolischen Blutdruck von 136 ± 26 mmHg. Zum Zeitpunkt der Visite 2 stieg er auf 142 ± 26 mmHg an, um im weiteren Verlauf bei Visite 3 auf 124 ± 13 mmHg und bei Visite 4 auf 118 ± 21 mmHg zu sinken. Ähnlich verhielt sich auch der diastolische Blutdruck und der arterielle Mitteldruck. Beide stiegen von Visite 1 zu Visite 2 an und fielen bei der dritten und vierten Visite auf Werte unterhalb des Ausgangsniveaus.

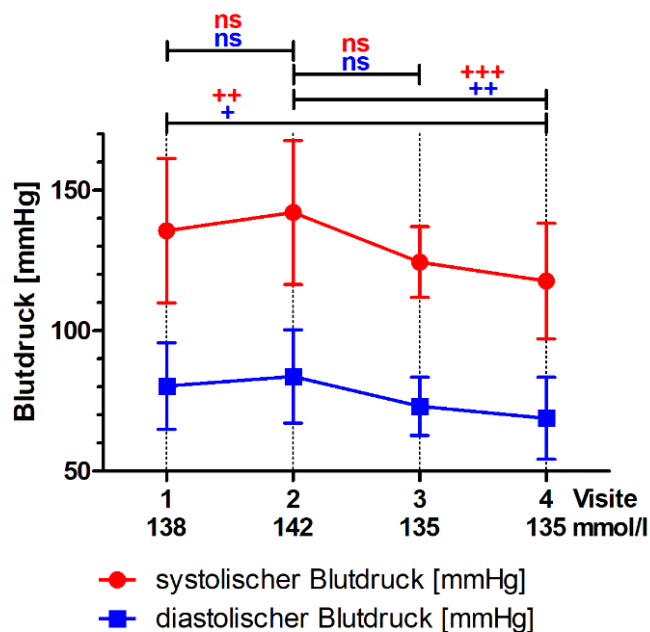


Abbildung 11: Arterieller Blutdruck im Studienverlauf. Signifikante Abnahme des Blutdrucks von Visite 2 zu Visite 4. Nicht signifikanter Unterschied zwischen der zweiten und der dritten Visite, obwohl auch dort ein Trend erkennbar war.

Hinweis: Die Skalierung der y-Achsen beginnt bei 50 mmHg.

Die Änderungen sowohl des systolischen wie auch des diastolischen Blutdrucks und des arteriellen Mitteldrucks waren signifikant zwischen den Visiten V1/V4 und V2/V4. Der Anstieg von V1 zu V2 war nicht signifikant. Der Abfall von V2 zu V3 war ebenfalls nicht signifikant, lag mit den p-Werten aber dennoch im Bereich eines Trends (siehe Abbildung 11 und Tabelle 10).

Über den gesamten Verlauf hinweg zeigte sich keine signifikante Veränderung der Herzfrequenz (siehe Tabelle 10).

	Visite 1 (n = 8)	Visite 2 (n = 8)	Visite 3 (n = 7)	Visite 4 (n = 7)
	<p style="text-align: center;"> $\overbrace{\hspace{10em}}^{0,141}$ $\overbrace{\hspace{10em}}^{0,071}$ $\overbrace{\hspace{10em}}^{0,001}$ </p>			
MAP [mmHg]	98 ± 19	105 ± 22	90 ± 10	85 ± 17
	<p style="text-align: center;"> $\overbrace{\hspace{10em}}^{0,086}$ $\overbrace{\hspace{10em}}^{0,048}$ $\overbrace{\hspace{10em}}^{0,049}$ $\overbrace{\hspace{10em}}^{0,001}$ </p>			
Puls Druck [mmHg]	55 ± 13	58 ± 11	51 ± 7	49 ± 13
	<p style="text-align: center;"> $\overbrace{\hspace{10em}}^{0,685}$ $\overbrace{\hspace{10em}}^{0,207}$ $\overbrace{\hspace{10em}}^{0,792}$ $\overbrace{\hspace{10em}}^{0,068}$ </p>			
HF [min ⁻¹]	74 ± 6	75 ± 11	75 ± 10	81 ± 13

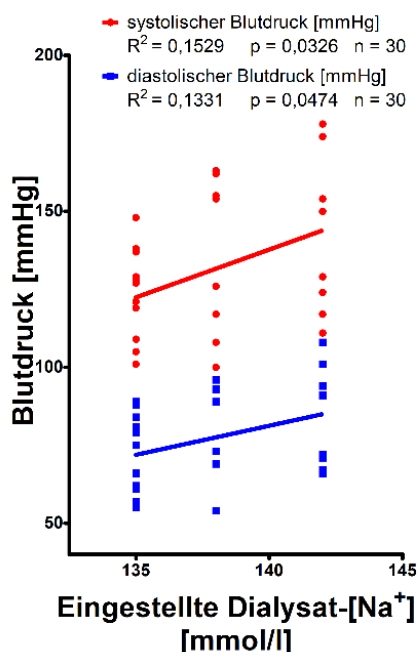
Tabelle 10: Übersicht über arteriellen Mitteldruck, Pulsdruck und Herzfrequenz im Studienverlauf (Mittelwert ± Standardabweichung). Zusätzlich sind die p-Werte der verglichenen Studienvisiten mit angegeben. Signifikante Werte sind zur Verdeutlichung optisch hervorgehoben.

4.6.2 Korrelation zwischen Blutdruck und Dialysat-[Na⁺] sowie Overhydration

Bei Verwendung aller Messpunkte der Studie korrelierte sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck mit der Veränderung der Dialysat-[Na⁺]. Die lineare Regressionsanalyse des systolischen Blutdrucks in Abhängigkeit von der eingestellten Dialysat-[Na⁺] ergab einen signifikanten Regressionskoeffizienten von $3,07 \pm 1,36$ mmHg/(mmol/l). Bei dem Vergleich mit dem diastolischen Blutdruck zeigte sich ein etwas schwächerer, dennoch signifikanter Regressionskoeffizient mit $1,86 \pm 0,90$ mmHg/(mmol/l) (siehe Abbildung 12a) eingestellte Dialysat-[Na⁺].

Wie in Abschnitt 4.5 Körpergewicht und Wasserhaushalt bereits beschrieben, änderte sich

a) eingestellte Dialysat-[Na⁺]



b) Overhydration

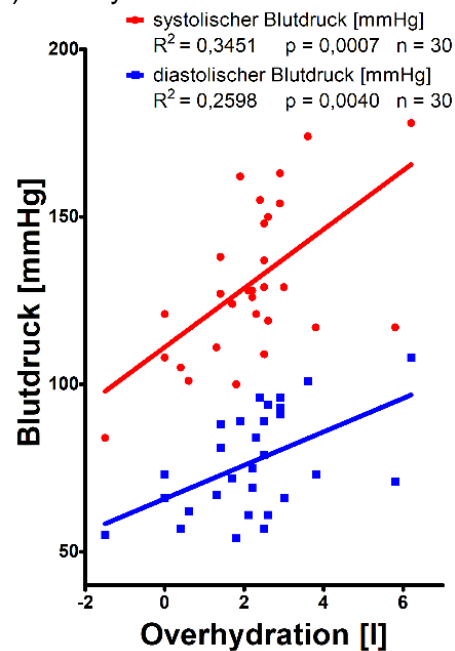


Abbildung 12: Graphische Darstellungen der linearen Regressionen zwischen arteriellem Blutdruck und eingestellter Dialysat-[Na⁺] a) sowie der Overhydration b). Es zeigten sich signifikante Korrelationen des Blutdrucks mit der eingestellten Dialysat-[Na⁺] sowie der Overhydration.

Hinweis: Die Skalierungen der Achsen wurden an die Daten angepasst.

im Studienverlauf auch der Wasserhaushalt. Somit wurde auch eine mögliche Korrelation zwischen der Overhydration und dem Blutdruck untersucht. Die lineare Regression ergab eine signifikante Assoziation zwischen dem Blutdruck und der Überwässerung (siehe Abbildung 12b) Overhydration).

4.7 Natrium- und Protonen-Messung mittels MRT

4.7.1 Messung des Gewebewassers im ^1H -MRT

Die Protonen-Bildgebung wurde verwendet, um über die Dauer der transversalen Zerfallskonstante im Gewebe Rückschlüsse auf Ödeme zu ziehen. Je länger die transversale Zerfallskonstante, desto mehr Wasser ist im Gewebe und desto ödematöser ist der untersuchte Gewebeabschnitt. Die im Abschnitt 4.5 Körpergewicht und Wasserhaushalt beschriebenen Veränderungen im Wasserhaushalt ließen sich in der Protonen-Bildgebung nicht bestätigen.

Hatten die Probanden bei der ersten Messung noch eine Zerfallskonstante im M. triceps surae von 66 ± 12 ms ($n = 8$), so reduzierte sich diese bei Visite 2 auf 64 ± 13 ms ($n = 8$). Diese Abnahme setzte sich bei Visite 3 fort. Hier wurde im Mittel eine Zerfallskonstante von 61 ± 10 ms ($n = 7$) gemessen. Bei Visite 4 stieg die Zerfallskonstante leicht auf 62 ± 10 ms ($n = 7$) an (siehe Abbildung 13).

Diese Veränderungen in der Zerfallskonstante waren in der statistischen Auswertung allesamt nicht signifikant.

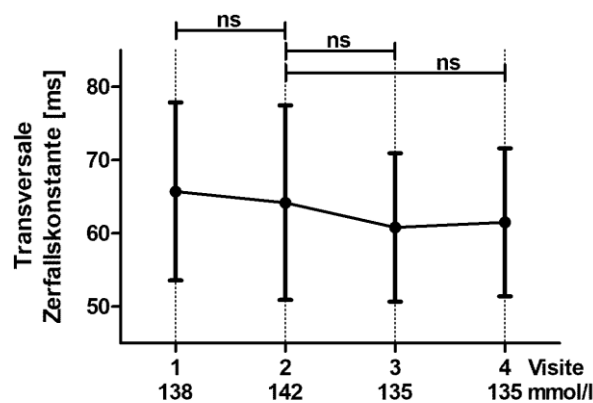


Abbildung 13 Verlauf der Transversalen Zerfallskonstante im M. triceps surae im Studienverlauf. Hinweis: Die Skalierung der y-Achse beginnt bei 40 ms.

4.7.2 Messung des Gewebenatriumgehalts nach Änderung der Dialysat-[Na⁺] mittels ²³Na-MRT

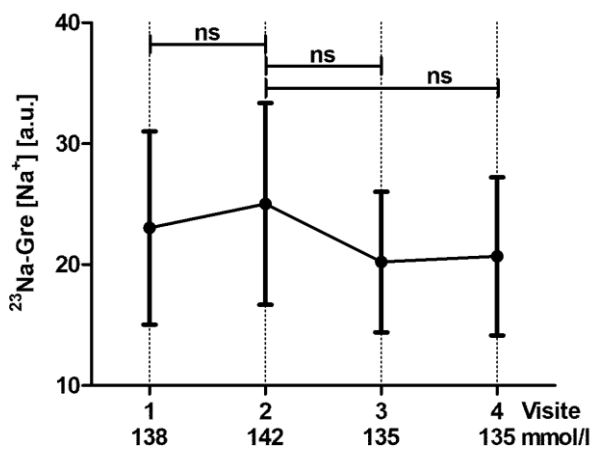
4.7.2.1 ²³Natrium-Gradientenechosequenz

In den Messungen mit der ²³Natrium-Gradientenechosequenz hatten die Probanden bei der Visite 1 in der Haut einen Natriumgehalt von $23,0 \pm 8,0$ a.u. ($n = 8$). Dieser erhöhte sich im Mittel bei der zweiten Visite auf $25,0 \pm 8,3$ a.u. ($n = 8$). Der Gehalt in der Haut fiel bei der Visite 3 auf $20,2 \pm 5,8$ a.u. ($n = 7$). Zur Visite 4 blieb er konstant mit $20,7 \pm 6,5$ a.u. ($n = 7$). Der Anstieg von Visite 1 zu Visite 2 war mit einem p-Wert von 0,050 ($n = 8$) gerade nicht signifikant. Genauso waren die Abnahmen von Visite 2 zu Visite 3 bzw. Visite 4 mit p-Werten von $p = 0,061$ ($n = 7$) bzw. $p = 0,074$ ($n = 7$) nicht signifikant, aber alle im Bereich eines Trends (siehe Abbildung 14a) Haut).

Der Natriumgehalt im M. triceps surae zeigte in der ²³Na-Gre keinen Anstieg von Visite 1 mit $21,4 \pm 6,1$ a.u. ($n = 8$) zur Visite 2 mit $21,2 \pm 6,0$ a.u. ($n = 8$). Allerdings war auch hier ein Abfall hin zur dritten Visite auf $18,1 \pm 3,2$ a.u. ($n = 7$) zu beobachten. Zur Visite 4 blieb der Gehalt annähernd konstant mit $17,8 \pm 3,8$ a.u. ($n = 7$).

Wie die Werte schon gezeigt haben, ist kein Anstieg von Visite 1 zu Visite 2 zu beobachten gewesen. Auch wenn ein Abfall von V2 zu V3 und zu V4 auftrat, ergab die Auswertung jeweils einen p-Wert $> 0,08$, sodass diese Unterschiede auch nicht als Trend gewertet werden können (siehe Abbildung 14b) M. triceps surae).

a) Haut



b) M. triceps surae

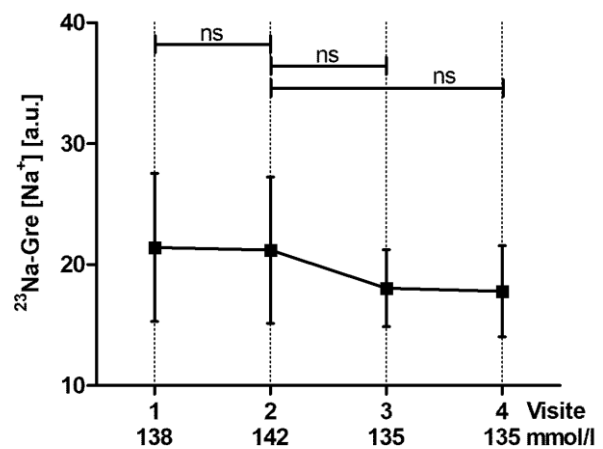


Abbildung 14: Verlauf des Natriumgehalts in der a) Haut und dem b) M. triceps surae
Hinweis: Die Skalierung der y-Achse beginnt bei 10 a.u.

4.7.2.2 Messung des gesamten Natriums in der Muskulatur mittels Density Adapted 3Dimensional Projection Reconstruction (ohne Inversion Recovery)

Ein weiteres Ziel war es das gesamte Natrium im Gewebe zu messen. Dafür wurde eine Sequenz mit sehr kurzer Echozeit benötigt, wie sie die DA 3D PR hat. Die kürzere Echozeit wurde durch eine radiale Abtastung erreicht. Dies führte zu einer geringeren Auflösung, sodass die Haut nicht ausgewertet werden konnte, sondern nur die Muskulatur (siehe Abschnitt 3.3.3 Durchführung ^{23}Na -MRT Messung).

Auffällig waren bei dieser Sequenz zwei Messwerte, einer bei der ersten und einer bei der zweiten Visite. Im Vergleich innerhalb der Visiten erfüllte nur noch der Wert bei der zweiten Visite die Bedingungen für einen Ausreißer. Bei genauerer Betrachtung ließ sich weder in der Messung noch der Bildauswertung eine Auffälligkeit finden. Beide Messwerte stammten vom gleichen Patienten, sodass auch der Verlauf der Werte plausibel war. Da kein Hinweis auf einen Fehler in diesen Werten zu finden war, wurden diese Werte in die Auswertung aufgenommen. Da diese Werte jedoch zu dem Drop-out Patienten gehörten, fehlt der weitere Verlauf bei den Visiten 3 und 4.

So ergab sich für den M. triceps surae bei der Visite 1 im Mittel ein Natriumgehalt von $24,5 \pm 5,2$ mmol/l ($n = 8$). Dieser blieb konstant zur Visite 2 mit $24,6 \pm 5,3$ mmol/l ($n = 8$). Von Visite 2 fiel der Natriumgehalt im Gewebe zur Visite 3 auf $21,9 \pm 3,1$ mmol/l ($n = 7$). Mit einem p-Wert von 0,293 ($n = 7$) war diese Veränderung nicht signifikant. Im weiteren Verlauf bei Visite 4 war der Natriumgehalt im Gewebe wieder nahezu konstant im Vergleich zur Visite 3. Sie lag bei Visite 4 bei $21,6 \pm 3,0$ mmol/l ($n = 7$). Auch hier zeigte sich im Vergleich zur Visite 2 weder eine signifikante Änderung noch ein möglicher Trend. Einzig der Vergleich zwischen der ersten und der letzten Visite erreichte mit einem $p = 0,080$ ($n = 7$) knapp das Niveau für einen möglichen Trend (siehe Abbildung 15).

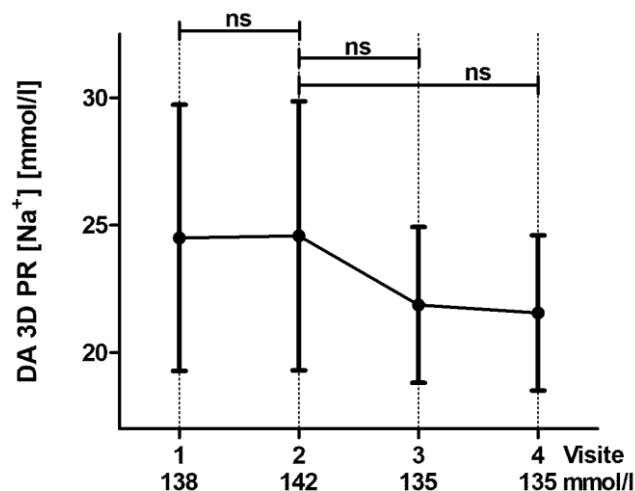


Abbildung 15 Verlauf des Natriumgehalts im M. triceps surae. Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen.

Hinweis: Zur besseren graphischen Darstellung wurde die Skalierung der y-Achse bei 17 mmol/l begonnen.

4.7.2.3 Messung des gebundenen Natriums in der Muskulatur mittels Density Adapted 3Dimensional Projection Reconstruction mit Inversion Recovery

Die Untersuchung, ob sich das gebundene Natrium in den entsprechenden Geweben im Studienverlauf veränderte, wurde mit der DA 3D PR + IR Sequenz durchgeführt.

Die Messungen ergaben folgenden Verlauf: Bei Visite 1 lag der gebundene Natriumgehalt im M. triceps surae bei $10,3 \pm 2,5$ a.u. ($n = 8$). Zwar stieg dieser zur zweiten Visite auf $11,2 \pm 3,5$ a.u. ($n = 8$) an, fiel aber nicht stark zur dritten Visite ab, sondern erst zur Vierten. So lag der Natriumgehalt in der Muskulatur bei Visite 3 bei $10,5 \pm 2,3$ a.u. ($n = 7$) und bei Visite 4 bei $9,5 \pm 2,1$ a.u. ($n = 7$). Hier wiesen alle Änderungen keine statistische Signifikanz auf, dennoch kommt der Unterschied zwischen V2/V4 mit einem $p = 0,080$ ($n = 7$) als möglicher Trend in Frage (siehe Abbildung 16).

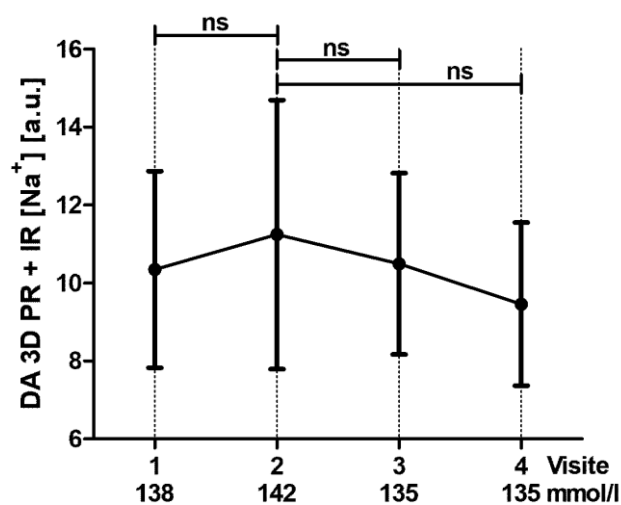


Abbildung 16: Verlauf der gebundenen Natriummenge im M. triceps surae

Hinweis: Damit die kleinen Unterschiede besser dargestellt werden können, wurde die Skalierung der y-Achse bei 6 a.u. begonnen.

5. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Studie war es zu untersuchen, ob moderate Änderungen der Dialysat-[Na⁺] bei Dialysepatienten einen mittels ²³Na-MRT messbaren Einfluss auf den Natriumgewebegehalt haben. Zusätzlich wurden die Effekte der veränderten Dialysat-[Na⁺] auf den Blutdruck und den Wasserhaushalt der Patienten bestimmt.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass ein messbarer Einfluss auf den Natriumgewebegehalt genommen werden kann, jedoch wurde am ehesten aufgrund der niedrigen n-Zahl nicht das geforderte Signifikanzniveau erreicht.

Außerdem zeigte sich, dass die Änderungen der Dialysat-[Na⁺] einen signifikanten Einfluss auf den Wasserhaushalt wie auch den Blutdruck der Probanden haben.

5.1 Natriummessung im Gewebe und dessen Mobilisation durch die Dialyse

In verschiedenen Studien wurde ein signifikanter Unterschied der Natriumkonzentration in der Haut vor und nach einer Dialysetherapieeinheit gefunden. So war es bei dialysepflichtigen Patienten vor und nach einer Hämodialyse möglich, die Abnahme des Natriumgehalts in der Haut zu messen (Maier, 2019). Kopp et al. (2018) wiesen einen signifikant höheren Natriumgehalt in der Haut von dialysepflichtigen Diabetes-Patienten gegenüber dialysepflichtigen Nicht-Diabetes-Patienten nach (Kopp et al., 2018). Des Weiteren war es bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz möglich, die Reduzierung des Natriumgehalts in der Haut durch eine diuretische Therapie nachzuweisen (Hammon et al., 2015). Dies zeigt, dass es möglich ist, Veränderungen des Natriumgehalts im Gewebe zu bestimmen.

Bisher wurde jedoch noch nicht untersucht, ob moderate Änderungen der Dialysat-[Na⁺] einen langfristigen Effekt auf den Natriumgewebegehalt haben. Einzelne Messergebnisse dieser Studie ließen Trends erkennen. Im direkten Vergleich der Visiten zeigten sich jedoch keine signifikanten Veränderungen.

Die Messungen des Natriumgehaltes in der Haut ließen einen parallelen Verlauf zu der Dialysat-[Na⁺] erkennen, sodass ein Trend erkennbar wurde, dass bei höherer Dialysat-[Na⁺] auch der Natriumgehalt in der Haut erhöht war. Dennoch verfehlten alle Änderungen knapp das geforderte Signifikanzniveau.

Auch fand sich in der Muskulatur ein möglicher Trend, dass das Gesamtnatrium gemessen durch die DA 3D PR-Sequenz bei höheren Dialysat-[Na⁺] höher ist als bei einer niedrigeren Dialysat-[Na⁺]. So zeigten sich bei den ersten beiden Visiten annähernd gleiche und höhere Natriummengen als bei den beiden darauffolgenden Visiten. Ein ähnlicher Verlauf deutete sich bei der ²³Natrium-Gradientenechosequenz an. Diese beobachteten Veränderungen erbrachten keine signifikanten Ergebnisse. Dies schließt dennoch einen möglichen Zusammenhang nicht aus.

Im Rahmen der Untersuchung des gebundenen Natriums in der Muskulatur mittels der DA 3D PR + IR Messung war ebenfalls ein Trend zu erkennen. Höhere Natriumkonzentrationen im Dialysat scheinen mit höherem Gehalt an gebundenem Natrium einherzugehen. Die statistische Auswertung lieferte jedoch keine signifikanten Ergebnisse.

Es fällt jedoch auf, dass die Menge des gebundenen Natriums ab der zweiten Visite und nach der dritten Visite, wenn auch nicht signifikant, kontinuierlich gesunken ist. Eine plausible Erklärung für diese Beobachtung könnte eine langsamere Mobilisation von gebundenem als vom gesamten Natrium aus der Muskulatur sein.

Die in dieser Studie verwendeten MRT-Sequenzen und andere ^{23}Na -MRT Sequenzen wurden bereits in anderen Studien dieser und anderer Arbeitsgruppen erfolgreich verwendet (Dahlmann et al., 2015, Hammon et al., 2015, Kopp et al., 2013, Kopp et al., 2018, Maier, 2019, Mitsides et al., 2020, Kopp et al., 2012, Konstandin and Nagel, 2014, Madelin and Regatte, 2013).

Das ^{23}Na -MRT hat sich somit in der Forschung als geeignetes und nicht invasives Instrument zur Bestimmung der Natriumkonzentration im Gewebe etabliert.

Ein allgemeines Problem der verwendeten Sequenzen, das auch schon bei früheren Arbeiten beschrieben wurde, ist die geringe Auflösung. Dies führt dazu, dass in der Auswertung der Natriumgehalt, insbesondere in der Haut, eher unterschätzt wird. Die verwendeten Sequenzen wiesen eine inplane Auflösung von $3 \times 3 \text{ mm}^2$ auf. Die Dicke der Haut beträgt dagegen durchschnittlich ca. 1 mm. Da für die Auswertung der Haut die kleinstmögliche Einheit, eine Pixelbreite, verwendet wurde, wird der Natriumgehalt aufgrund des Partialvolumeneffektes unterschätzt (Kopp et al., 2018).

Nicht nur die geringe Auflösung, auch die verwendeten Sequenzen führten teilweise zu einer Unterschätzung des Natriumgehalts. Bei der Verwendung von Sequenzen mit einer langen Echozeit wie bei der ^{23}Na -Natrium-Gradientenechosequenz klingt bereits Signal bis zum Aufnahmezeitpunkt ab. Dieses Problem besteht nicht in diesem Ausmaß bei der DA 3D PR-Sequenz, da diese mit einer Echozeit von 0,3 ms das Resonanzsignal schneller nach der Anregung misst als die ^{23}Na -Natrium-Gradientenechosequenz mit einer Echozeit von 2,07 ms (Konstandin and Nagel, 2014, Maier, 2019).

Dass nur ein Abschnitt des Unterschenkels in die Messung einbezogen wurde, ist ein weiterer Punkt, den es bei der Bewertung der MRT-Daten zu beachten gilt. Bisher gibt es noch keine Möglichkeit der Ganzkörpermessung mit akzeptabler Scanzeit. Selbst die Messung des Unterschenkels dauert ca. 45 min. Um die Akzeptanz der Probanden zu erhalten, wurde deshalb auf ausgedehntere Messungen verzichtet.

Die Zusammenschau der Ergebnisse lässt vermuten, dass eine Analyse des Natriumgehalts in der Haut und Muskulatur von Dialysepatienten möglich sein könnte. Hierzu ist es erforderlich, die aktuell verfügbaren Messmethoden zu optimieren und die Ergebnisse der vorliegenden Studie in Untersuchungen mit größeren Fallgruppen zu validieren.

Insgesamt zeigt diese Studie, dass es möglich ist, mittels ^{23}Na -MRT die durch moderate Veränderungen in der Dialysat- $[\text{Na}^+]$ induzierte Veränderungen im Gewebenatrium zu messen. Jedoch zeigt diese Studie keine signifikante Mobilisation des Gewebenatriums durch moderate Veränderungen der Dialysat- $[\text{Na}^+]$. Dennoch sind die Ergebnisse vielversprechend und können als Basis für weitere Untersuchungen dienen.

5.2 Einfluss der Dialysat- $[\text{Na}^+]$ auf den Wasserhaushalt

Ein weiteres Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob eine moderate Veränderung der Dialysat- $[\text{Na}^+]$ einen Einfluss auf den Wasserhaushalt der Probanden hat.

Bei allen Probanden wurde das Körpergewicht ermittelt, da es eine einfache Methode ist, schnelle Veränderungen im Wasserhaushalt zu messen. Das Körpergewicht jedes Probanden wurde vor der Dialyseeinheit erhoben. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede im Körpergewicht der Probanden.

Lange etablierte Modelle zur Beschreibung des menschlichen Wasserhaushalts legen nahe, dass eine Erhöhung der Natriumkonzentration im extrazellulären Raum mit einer erhöhten Wasseraufnahme einhergeht (Bernard, 1879). Daraus könnte abgeleitet werden, dass eine auf Dauer erhöhte Konzentration von Natrium im Körper mit einem höheren Körpergewicht einhergeht. Solch ein Zusammenhang wurde in verschiedenen Studien gesehen (Starmans-Kool et al., 2011, Campese et al., 1996, Kojima et al., 1987, Sagnella et al., 1989).

Ein neues Konzept geht aber mittlerweile davon aus, dass das Körpergewicht nicht zwingend mit einer erhöhten Kochsalzzufuhr steigt. So beschreiben Heer et al. (2000), dass bei jungen männlichen Probanden ohne Kochsalzdefizit eine erhöhte Aufnahme von Kochsalz nicht zu einem erhöhten Körpergewicht führt (Heer et al., 2000). Ähnliches zeigte sich in der MARS500-Studie, bei der Probanden über einen sehr langen Zeitraum beobachtet wurden (Rakova et al., 2013, Dahmann and Kopp, 2014).

Das Studienprotokoll dieser Studie sah im Gegensatz zur MARS500-Studie keine Kontrolle der alimentären Natriumaufnahme der Patienten vor. Stattdessen wurde die Natriumkonzentration im Blut durch die variierenden Dialysat-[Na⁺] verändert. Daher sind beide Studien nicht direkt vergleichbar. Außerdem wurden weitere Faktoren, die auf das Körpergewicht Einfluss nehmen, wie zum Beispiel die Kalorienzufuhr oder körperliche Aktivität in dieser Studie nicht berücksichtigt.

Eine weitere Methode den Wasserhaushalt abzuschätzen ist die Untersuchung auf Ödeme. In dieser Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der klinischen Beurteilung der Ödeme. Da Ödeme an den Unterschenkeln vielfältige Ursachen haben können und deren Bestimmung subjektiv ist, wurde mittels der BCM-Messung versucht den Flüssigkeitshaushalt der Probanden zu objektivieren. Hierbei wird mithilfe eines Wechselstrom-Frequenzspektrums der elektrische Widerstand der Probanden bestimmt und eine Volumenüberladung im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv berechnet. Die Volumenüberladung wird als Overhydration bezeichnet.

Es zeigte sich ein Trend mit einer Zunahme der Overhydration bei steigender Dialysat-[Na⁺] sowie eine signifikante Abnahme der Overhydration nach Reduktion der Dialysat-[Na⁺] von der zweiten zur vierten Visite. Die BCM-Messung des Studienkollektivs lassen vermuten, dass das zusätzliche Wasser überwiegend extrazellulär eingelagert wurde. Im Gegensatz dazu blieb der Wassergehalt des intrazellulären Raums im Studienverlauf nahezu konstant. Zwar waren die gemessenen Veränderungen erneut nicht signifikant, dennoch lassen die Studienergebnisse einen Trend vermuten.

Die Bioimpedanzspektroskopie mittels BCM hat sich seit vielen Jahren und in vielen Studien als geeignetes Instrument gezeigt, um den Wasserhaushalt und die Verteilung des Wassers im Körper abzuschätzen (Moissl et al., 2006, Kraemer et al., 2006, Patel et al., 1994). Aus diesem Grund wurde es auch in dieser Studie verwendet. Neuere Untersuchungen von Mitsides et al. (2020) lassen vermuten, dass insbesondere die Messungen des extrazellulären Raums bei Änderungen der Gewebenatriumkonzentration fehleranfällig sind. Die Autoren verwendeten einen BCM zur Abschätzung des Wasserhaushalts und MRT-Sequenzen zur Bestimmung des Natriumkonzentration im Gewebe, wie sie in dieser Studie verwendet wurden. Die Ergebnisse der Studie von Mitsides et al. (2020) deuten darauf hin, dass eine zehnpromtente Zunahme der Gewebenatriumkonzentration eine Überschätzung des extrazellulären Wasservolumens um bis zu 1,2 l bewirken kann (Mitsides et al., 2020). Außerdem beschreibt die Arbeitsgruppe von Titze et al. (2004), dass eine höhere Salzaufnahme eine erhöhte Glykosaminoglykan-Synthese in der Haut anregt, was wiederum zu einer osmotisch inaktiven Speicherung von überschüssigem Natrium in der

Haut führen könnte (Titze et al., 2004). Diese Beobachtung könnte die Aussagen und Studienergebnisse der Forschungsgruppe um Mitsides et al. (2020) bekräftigen. Vor diesem Hintergrund müssen die Ergebnisse der BCM-Messung kritisch betrachtet und mit der Bestimmung der transversalen Zerfallskonstanten als Marker für Ödeme durch das MRT verglichen werden.

Die ^1H -MRT-Messung ist eine weitere Methode den Wasseranteil im Gewebe zu bestimmen. Kopp et al. (2013) verglichen dabei den mit dem MRT ermittelten Wassergehalt und durch Trocknung gemessenen Wassergehalt von Schweinemuskelproben. Sie fanden eine enge Beziehung zwischen den beiden Verfahren und vermuteten, dass selbst kleinere Änderungen des Wassergehalts mit dem ^1H -MRT detektiert werden können (Kopp et al., 2013). Weitere Studien, die mit der ^1H -MRT-Messung den Wassergehalt im Gewebe gemessen haben, erzielten ebenfalls gute Resultate (Mitsides et al., 2020, Dahlmann et al., 2015, Dörfelt, 2017). Angesichts der Ergebnisse von Kopp et al. (2013), dass der Wassergehalt der Muskulatur mit dem ^1H -MRT abgeschätzt werden kann und den neuen Ergebnissen von Mitsides et al. (2020), dass die BCM-Messung eventuell natriumsensitiv ist, wurden auch die ^1H -MRT-Messungen mit in die Auswertung aufgenommen.

Der Wassergehalt gemessen mittels ^1H -MRT der Muskulatur sank von der ersten zur dritten Visite ab. Erst bei der vierten Visite war eine leichte Zunahme des Wassergehaltes messbar. Alle Veränderungen erwiesen sich in dieser Studie zu keinem Zeitpunkt als statistisch signifikant.

Eine andere Methode zur Bestimmung des Gesamtkörperwassers neben dem BCM und dem ^1H -MRT ist die Isotopen-Dilutionsmethode. Hierbei wird eine genau bekannte Menge von schwerem Wasser intravenös appliziert und nach einer bestimmten Zeit die Deuterium-Konzentration im Serum bestimmt. Da davon ausgegangen wird, dass Deuterium sich frei und gleichmäßig im gesamten Körperwasser verteilt, kann so auf das Gesamtkörperwasser geschlossen werden (Schloerb et al., 1950, Chamney et al., 2007). Segal et al. (1991) fanden eine enge Korrelation zwischen dem mit der Tritium Dilutionsmethode gemessenen und mit der Bioimpedanzspektroskopie gemessenen Gesamtkörperwasser (Segal et al., 1991). Die Untersuchung von Kraemer et al. (2006) zeigte, dass auch die BCM-Messung im Verhältnis zu anderen Methoden sehr geringe Veränderungen im Wasserhaushalt von Dialysepatienten detektieren kann (Kraemer et al., 2006). Da zu Beginn dieser Arbeit die Ergebnisse von Mitsides et al. (2020) noch nicht vorlagen, die Verdünnungsmethode sehr zeit- und kostenintensiv und die BCM-Messung ein seit langem etabliertes Verfahren ist, wurde der Wasserhaushalt der Probanden in dieser Studie mit dem BCM und dem ^1H -MRT untersucht.

Die Ergebnisse der ^1H -MRT-Messung weichen von den Messungen mit der BCM ab. Zum einen wurde mit der ^1H -MRT-Messung der Wassergehalt nur des M. triceps surae eines Beines gemessen und der BCM schätzt den Wassergehalt des gesamten Körpers, wenn auch vornehmlich in der Muskulatur, ab. Zum anderen wurden bei den Zeitpunkten, bei denen eine stärkere Überwässerung mit dem BCM gemessen wurden, die Probanden mit höherer Dialysat-Natriumkonzentration dialysiert. Zugleich wurden im ^{23}Na -MRT ein höherer Natriumgehalt im Gewebe gemessen (siehe Abschnitt 4.7.1 Messung des Gewebewassers im ^1H -MRT). Eine therapeutisch belastbare Aussage ist somit kaum möglich. Da auch die ^1H -MRT-Messung keine signifikanten Veränderungen zeigte, scheint die Dialysat-Natriumkonzentration einen sehr geringen Einfluss auf die Homöostase des Wasserhaushaltes zu haben. Um sicherere Aussagen treffen zu können, müssen weitere

Studien mit größerer Anzahl von Probanden und zusätzlichen Messmethoden neben der BCM und der ^1H -MRT-Messung durchgeführt werden.

5.3 Einfluss der Dialysat-[Na⁺] auf den Blutdruck

Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass es einen engen Zusammenhang zwischen der Natriumkonzentration im Dialysat und dem Blutdruck gibt. Der Blutdruck fiel von der zweiten Visite signifikant zur vierten Visite ab. Die Zunahme des Blutdruckes von der ersten Visite zur zweiten erreichte nicht das geforderte Signifikanzniveau.

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Overhydration und dem Blutdruck wie auch der Dialysat-[Na⁺] und dem Blutdruck. Im Hinblick auf die höhere Leitfähigkeit bei höherer Natriumkonzentration im Gewebe und damit die mögliche Überschätzung der Overhydration, ist dieses Ergebnis nur eingeschränkt aussagekräftig (siehe Abschnitt 5.2 Einfluss der Dialysat-[Na⁺] auf den Wasserhaushalt).

Diese Erkenntnis, dass Kochsalz einen entscheidenden Einfluss auf den Blutdruck haben kann, wurden bereits vielfach beschrieben (Muth et al., 2017, Starmans-Kool et al., 2011, WHO, 2012, Weinberger, 2000, Locatelli et al., 2004). Auch die Assoziation zwischen der Höhe des Blutdruckes und der Dialysat-[Na⁺] wurde bereits in der Literatur beschrieben (Charra and Chazot, 2003, Dunlop et al., 2019, Geng et al., 2020, Rabbani et al., 2022, Marshall et al., 2020). Die Auswertung der erhobenen Daten dieser Studie konnten die bisherigen Studienergebnisse bestätigen.

Eine höhere Dialysat-[Na⁺] reduziert Komplikationen wie Muskelkrämpfe und hämodynamische Instabilität und unterstützt dabei die Dialysebehandlung, indem es mögliche Minderperfusionen verhindert (Donati et al., 2018). Dies kann zu einer möglichen Natriumüberladung führen und infolgedessen ebenfalls zu einer arteriellen Hypertonie mit den entsprechenden kardiovaskulären Folgen. Tatsächlich haben schon andere Studien eine Blutdruckabnahme durch eine niedrige Dialysat-[Na⁺] gezeigt. Die Qualität dieser Studien war niedrig, Langzeitbeobachten haben gefehlt und randomisiert-kontrollierte Studien stehen nur sehr beschränkt zur Verfügung, sodass Daten zum kardiovaskulären Outcome dieser Intervention fehlen (Dunlop et al., 2019).

Zur Klärung der Relevanz einer Änderung des Dialysat-[Na⁺] für das kardiovaskuläre Risiko wie auch der Einfluss auf die Morbidität und Mortalität müssen weitere Studien mit einer randomisierten Intervention, adäquaten Power und Kontrolle des Outcomes der Patienten durchgeführt werden. Diese therapeutische Intervention und die Veränderung des Natriumhaushaltes würde dann idealerweise mittels ^{23}Na -MRT überwacht werden können.

5.4 Probanden

Für diese Studie wurden acht Probanden eines Nachtdialyseprogramms rekrutiert. Angesichts vieler gerade nicht signifikanter Unterschiede wäre eine Erhöhung der n-Zahl erstrebenswert gewesen. Dies gelang im Rahmen dieser Studie aufgrund verschiedener Gründe nicht: Erstens handelte es sich um ein sehr aufwendiges Studiendesign, welches es nicht ermöglichte, alle Probanden parallel zu untersuchen. Eine zweite Schwierigkeit, welche aus der langen Beobachtungszeit resultierte, war die hohe Gefahr für drop-outs. Nicht zu unterschätzen war zuletzt, dass alle Probanden aus dem Nachtdialyseprogramm einer ambulanten Dialysestation rekrutiert wurden. Aufgrund dessen konnte nur auf ein kleines Kollektiv zurückgegriffen werden.

Das Studienkollektiv selbst stellt keine repräsentative Stichprobe aller Dialysepatienten dar. Zum einen waren alle Probanden männlichen Geschlechts (siehe Tabelle 5). Weshalb aus

diesen Daten keine Rückschlüsse auf das weibliche Geschlecht gezogen werden können. Hintergrund hierfür sind die Studienergebnisse von Maier (2019), die geschlechtsspezifische Differenzen der Salzakkumulation in der Haut vermuten lassen (Maier, 2019). Zum anderen weist die Nachtdialyse einige Vorteile für die Patienten gegenüber einer Tagdialyse auf. Hierbei ist die durchschnittliche nächtliche Dialysedauer länger, dies ermöglicht eine schonendere Dialyse. Beides bedingt eine verbesserte Elimination von Giftstoffen und eine bessere Verträglichkeit der Dialyse (Lacson et al., 2012). Bezogen auf diese Studie war die Vermutung, dass sich die Probanden an die im Studienverlauf verändernden Natriumkonzentrationen besser adaptieren konnten. Da sich keine schwerwiegenden Nebenwirkungen und nur bei einem Patienten leichte Muskelkrämpfe und bei einem anderen die schon vorbekannte Hypotension während der Dialyse zeigte, scheint dieses Vorgehen erfolgreich gewesen zu sein. Eine statistische Auswertung der Nebenwirkungen wurde jedoch aufgrund der geringen Fallzahl nicht durchgeführt. Durch die Auswahl dieses Studienkollektivs ist die Verallgemeinerung der Studienergebnisse auf alle Dialysepatienten nur eingeschränkt möglich. Es sind daher weiterführende Studien mit einem größeren Patientenkollektiv auch aus dem Tagesdialyseprogramm notwendig.

6. Schlussfolgerung

Diese Arbeit liefert Hinweise darauf, dass mithilfe moderater Veränderungen der Dialysat-[Na⁺] gezielt Einfluss auf den Natriumgehalt im Gewebe von Dialysepatienten genommen werden könnte.

Außerdem hat eine moderate Veränderung der Dialysat-[Na⁺] einen Einfluss auf den Blutdruck und den Wasserhaushalt der Probanden.

Um die in dieser Studie nur als Trend deutlich gewordene Mobilisation des Gewebenatriums von dialysepflichtigen Patienten bestätigen und validieren zu können, bedarf es weiterführender klinischer Studien mit einem größeren Patientenkollektiv. Dazu wäre es erstrebenswert auch Patienten aus dem Tagesdialysepool zu akquirieren.

Ob die Veränderung der Dialysat-[Na⁺] und somit des Gewebenatriums und des Blutdruckes zu einer Reduktion der Morbidität und Mortalität in diesem Patientenkollektiv führt, sollte in größeren, randomisierten Langzeitstudien geprüft werden.

Sollten zukünftige Studien positiv ausfallen, könnte die ²³Na-MRT-Messung dabei helfen, den Natriumhaushalt bei Dialysepatienten zu optimieren, indem eine individualisierte Therapie durch spezifische Anpassung der Dialysat-[Na⁺] angeboten wird.

7. Anhang

Ätiologie der Niereninsuffizienz (Teilweise mehrere Ätiologien je Proband)	Anzahl der Probanden	Medikamente	Anzahl der Probanden
Autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung	3	Antihypertensiva	
Membranöse Glomerulonephritis	2	ACE-Hemmer	3
Arteriosklerose	1	Beta-Blocker	2
Glomerulosklerose	1	AT ₁ -Hemmer	1
Z.n. maligner Nephrektomie	1	Ca-Antagonisten	3
Reflux Nephropathie	1	weitere	2
unbekannt	1		
		Diuretika	
Z.n. Nierentransplantation	2	Schleifendiuretika	2
		Insulintherapie	1
Co-Morbiditäten		Phosphatbinder	6
Diabetes	1	Bicarbonat	1
KHK	0	Erythropoetin und Ähnliches	5
Vorhofflimmern	1	Eisensubstitution	4
Arterielle Hypertonie	7	Vitaminsubstitution	8
Linksventrikuläre Hypertrophie	2		
Z.n. zerebralem Insult / TIA	1	Antikoagulation	
Sekundärer Hyperparathyreoidismus	6	Vitamin K Antagonisten	1
Tertiärer Hyperparathyreoidismus	1		
Renale Anämie	8	Thrombozytenaggregationshemmer	
Maligne Erkrankung	2	ASS	1
Rheuma	1	Analgetika	2
Granulomatose mit Polyangiitis	1	Prednisolon	2
Infektionserkrankungen (Hepatitis/HIV/...)	2	Protonenpumpeninhibitoren	3
		Weitere Medikamente	8

Tabelle 11: Übersicht über die Ätiologien, Co-Morbiditäten und Medikation der Probanden

Messgröße	Untersuchungstechnik
Natrium [mmol/l]	indirekte ionenselektive Elektrode
Kalium [mmol/l]	indirekte ionenselektive Elektrode
Anorg. Phosphat [mg/dl]	photometrischer UV-Test
Harnstoff [mg/dl]	kinetischer UV-Test
Kreatinin [mg/dl]	kinetischer Farbtest (Jaffe)
Ges. Eiweiß [g/l]	photometrischer Farbtest (Biuret)
Albumin [g/l]	Farbtest (BCG)
High sensitive CRP [mg/l]	kinetische Nephelometrie
IL-6 [pg/ml]	Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA)
NT-pro-BNP [pg/ml]	Elektrochemilumineszenz
Cholesterin [mg/dl]	enzymatischer Farbtest (CHOD-PAP)
HDL [mg/dl]	enzymatischer Farbtest
LDL [mg/dl]	enzymatischer Farbtest

Tabelle 12: Untersuchungstechniken der Serumparameter

8. Quellenverzeichnis

- Aw, T. C. & Kiechle, F. L. 1985. Pseudohyponatremia. *The American Journal of Emergency Medicine*, 3, 236 - 239.
- Bernard, C. 1879. *Lecons sur les Phénomènes de la vie communs aux Animaux et aux Végétaux*, Paris, Librairie J.-B. Baillière et Fils.
- Bertinsson, G.-I. 2005. The Conductivity of Dialysis Fluid. *Journal of Renal Care*, 31, 31 - 34.
- Bikbov, B., Purcell, C. A., Levey, A. S., Smith, M., Abdoli, A., Abebe, M., Adebayo, O. M., Afarideh, M., Agarwal, S. K., Agudelo-Botero, M., et al. 2022. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 395, 709-733.
- Borrelli, S., Provenzano, M., Gagliardi, I., Michael, A., Liberti, M. E., De Nicola, L., Conte, G., Garofalo, C. & Andreucci, M. 2020. Sodium Intake and Chronic Kidney Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21, 4744.
- Burn, D. J. & Bates, D. 1998. Neurology and the Kidney. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 65, 810 - 821.
- Burnett, R. W., Covington, A. K., Fogh-Andersen, N., Külpmann, W. R., Lewenstam, A., Maas, A. H. J., Müller-Plathe, O., Vankessel, A. L. & Zijlstra, W. G. 2000. Use of Ion-Selective Electrodes for Blood-Electrolyte Analysis. Recommendations for Nomenclature, Definitions and Conventions. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 38, 363 - 370.
- Campese, V. M., Tawadrous, M., Bigazzi, R., Bianchi, S., Mann, A. S., Oparil, S. & Raij, L. 1996. Salt Intake and Plasma Atrial Natriuretic Peptide and Nitric Oxide in Hypertension. *Hypertension*, 28, 335 - 340.
- Chamney, P. W., Wabel, P., Moissl, U., Müller, M. J., Bosy-Westphal, A., Korth, O. & Fuller, N. J. 2007. A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues. *The American journal of clinical nutrition*, 85, 80 - 89.
- Charandabi, R. K. 2005. *Methoden der ²³Na–NMR–Bildgebung zur Diagnose am ischämischen und infarzierten Herzen*. rer. nat. Dissertation, Julius-Maximilians-Universität Würzburg.
- Charra, B. & Chazot, C. 2003. Volume Control, Blood Pressure and Cardiovascular Function. Lessons from Hemodialysis Treatment. *Nephron Physiology*, 93, 94 - 101.
- Constantinides, C. D., Kraitchman, D. L., O'Brien, K. O., Boada, F. E., Gillen, J. & Bottomley, P. A. 2001. Noninvasive Quantification of Total Sodium Concentrations in Acute Reperfused Myocardial Infarction Using ²³Na MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 46, 1144 - 1151.

- Dahlmann, A., Dörfelt, K., Eicher, F., Linz, P., Kopp, C., Mössinger, I., Horn, S., Büschges-Seraphin, B., Wabel, P., Hammon, M., et al. 2015. Magnetic Resonance–Determined Sodium Removal from Tissue Stores in Hemodialysis Patients. *Kidney International*, 87, 434 - 441.
- Dahlmann, A. & Kopp, C. 2014. Natrium- und Wasserhaushalt. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 139, 1587 - 1589.
- Dickinson, H. O., Mason, J. M., Nicolson, D. J., Campbell, F., Beyer, F. R., Cook, J. V., Williams, B. & Ford, G. A. 2006. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *Journal of Hypertension*, 24, 215 - 233.
- Donati, G., Ursino, M., Spazzoli, A., Natali, N., Schillaci, R., Conte, D., Angeletti, A., Chiocchini, A. L. C., Capelli, I., Baraldi, O., et al. 2018. Sodium Prescription in the Prevention of Intradialytic Hypotension: New Insights into an Old Concept? *Blood Purification*, 45, 61 - 70.
- Dörfelt, K. 2017. *²³Natrium-Magnetresonanztomographie zur nicht-invasiven Bestimmung von Na⁺-Akkumulationen in Muskulatur und Haut bei Hämodialysepatienten*. med. Dissertation, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg.
- Dunlop, J. L., Vandal, A. C. & Marshall, M. R. 2019. Low dialysate sodium levels for chronic haemodialysis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Gaetgens, P. & Ehmke, H. 2005. Das Kreislaufsystem. In: KLINKE, R., PAPE, H.-C. & SILBERNAGEL, S. (eds.) *Physiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Geberth, S. & Nowack, R. 2014a. Hämodialyse – technische Komponenten. In: GEBERTH, S. & NOWACK, R. (eds.) *Praxis der Dialyse*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Geberth, S. & Nowack, R. 2014b. Indikationen zur Nierenersatztherapie. In: GEBERTH, S. & NOWACK, R. (eds.) *Praxis der Dialyse*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Geberth, S. & Nowack, R. 2014c. *Praxis der Dialyse*, Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag.
- Geng, X., Song, Y., Hou, B., Ma, Y. & Wang, Y. 2020. The efficacy and safety of low dialysate sodium levels for patients with maintenance haemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery*, 79, 332 - 339.
- Graudal, N. A., Hubeck-Graudal, T. & Jurgens, G. 2020. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Grimnes, S. & Martinsen, O. G. 2008. *Bioimpedance and Bioelectricity: Basics*, Amsterdam, Elsevier Verlag.

- Hammon, M., Grossmann, S., Linz, P., Kopp, C., Dahlmann, A., Garlichs, C., Janka, R., Cavallaro, A., Luft, F. C., Uder, M., et al. 2015. ²³Na Magnetic Resonance Imaging of the Lower Leg of Acute Heart Failure Patients during Diuretic Treatment. *PLoS one*, 10.
- Heer, M., Baisch, F., Kropp, J., Gerzer, R. & Drummer, C. 2000. High dietary sodium chloride consumption may not induce body fluid retention in humans. *American Journal of Physiology*, 278, F585 - F595.
- Herold, G. 2021. *Innere Medizin 2021*, De Gruyter.
- Hilal, S. K., Maudsley, A. A., Simon, H. E., Perman, W. H., Bonn, J., Mawad, M. E., Silver, A. J., Ganti, S. R., Sane, P. & Chien, I. C. 1983. In Vivo NMR Imaging of Tissue Sodium in the Intact Cat before and after Acute Cerebral Stroke. *American Journal of Neuroradiology*, 4, 245 - 249.
- Institut Für Qualitätssicherung Und Transparenz Im Gesundheitswesen 2020. Jahresberichts 2019 zur Qualität in der Dialyse. In: BUNDESAUSSCHUSS, G. (ed.). Berlin: Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen.
- Kennedy, A. C., Linton, A. L. & Eaton, J. C. 1962. Urea Levels in Cerebrospinal Fluid after Haemodialysis. *The Lancet*, 279, 410 - 411.
- Kojima, S., Inoue, I., Hirata, Y., Saito, F., Yoshida, K., Abe, H., Deguchi, F., Kawano, Y., Kimura, G., Yoshimi, H., et al. 1987. Effects of Changes in Dietary Sodium Intake and Saline Infusion on Plasma Atrial Natriuretic Peptide in Hypertensive Patients. *Clinical and Experimental Hypertension. Part A: Theory and Practice*, 9, 1243 - 1258.
- Konstandin, S. & Nagel, A. M. 2014. Measurement techniques for magnetic resonance imaging of fast relaxing nuclei. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 27, 5 - 19.
- Kopp, C., Linz, P., Dahlmann, A., Hammon, M., Jantsch, J., Müller, D. N., Schmieder, R. E., Cavallaro, A., Eckardt, K.-U., Uder, M., et al. 2013. ²³Na Magnetic Resonance Imaging-Determined Tissue Sodium in Healthy Subjects and Hypertensive Patients. *Hypertension*, 61, 635 - 640.
- Kopp, C., Linz, P., Maier, C., Wabel, P., Hammon, M., Nagel, A. M., Rosenhauer, D., Horn, S., Uder, M., Luft, F. C., et al. 2018. Elevated tissue sodium deposition in patients with type 2 diabetes on hemodialysis detected by ²³Na magnetic resonance imaging. *Kidney International*, 93, 1191 - 1197.
- Kopp, C., Linz, P., Wachsmuth, L., Dahlmann, A., Horbach, T., Schöfl, C., Renz, W., Santoro, D., Niendorf, T., Müller, D. N., et al. 2012. ²³Na Magnetic Resonance Imaging of Tissue Sodium. *Hypertension*, 59, 167 - 172.
- Kraemer, M., Rode, C. & Wizemann, V. 2006. Detection limit of methods to assess fluid status changes in dialysis patients. *Kidney International*, 69, 1609 - 1620.
- Lacson, E., Xu, J., Suri, R. S., Nesrallah, G., Lindsay, R., Garg, A. X., Lester, K., Ofsthun, N., Lazarus, M. & Hakim, R. M. 2012. Survival with Three-Times

- Weekly In-Center Nocturnal Versus Conventional Hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 23, 687 - 695.
- Liney, G. 2006. *MRI in Clinical Practice*, London, Springer Verlag.
- Locatelli, F., Covic, A., Chazot, C., Leunissen, K., Luño, J. & Yaqoob, M. 2004. Optimal Composition of the Dialysate, with Emphasis on its Influence on Blood Pressure. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 19, 785 - 796.
- Madelin, G. & Regatte, R. R. 2013. Biomedical Applications of Sodium MRI In Vivo. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 38, 511 - 529.
- Maier, C. 2019. *Bestimmung von gebundenem und freiem Natrium im Gewebe von Dialysepatienten mittels ²³Natrium-MRT*. med. Dissertation, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg.
- Marshall, M. R., Vandal, A. C., De Zoysa, J. R., Gabriel, R. S., Haloob, I. A., Hood, C. J., Irvine, J. H., Matheson, P. J., Mcgregor, D. O. R., Rabindranath, K. S., et al. 2020. Effect of Low-Sodium versus Conventional Sodium Dialysate on Left Ventricular Mass in Home and Self-Care Satellite Facility Hemodialysis Patients: A Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Society of Nephrology*, 31, 1078 - 1091.
- Mitsides, N., Mchugh, D., Swiecicka, A., Mitra, R., Brenchley, P., Parker, G. J. M. & Mitram, S. 2020. Extracellular resistance is sensitive to tissue sodium status; implications for bioimpedance-derived fluid volume parameters in chronic kidney disease. *Journal of Nephrology*, 33, 119 - 127.
- Moissl, U., Wabel, P., Chamney, P. W., Bosaeus, I., Levin, N. W., Bosy-Westphal, A., Korth, O., Müller, M. J., Ellegård, L., Malmros, V., et al. 2006. Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. *Physiological Measurement*, 27, 921 - 933.
- Müller-Plathe, O. 2019. Ionenselektive Elektrode. In: GRESSNER, A. M. & ARNDT, T. (eds.) *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. 3 ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Muth, B. J., Brian, M. S., Chirinos, J. A., Lennon, S. L., Farquhar, W. B. & Edwards, D. G. 2017. Central Systolic Blood Pressure and Aortic Stiffness Response to Dietary Sodium in Young and Middle-Aged Adults. *Journal of the American Society of Hypertension*, 11, 627 - 634.
- Nagel, A. M., Amarteifio, E., Lehmann-Horn, F., Jurkat-Rott, K., Semmler, W., Schad, L. R. & Weber, M.-A. 2011. 3 Tesla Sodium Inversion Recovery Magnetic Resonance Imaging Allows for Improved Visualization of Intracellular Sodium Content Changes in Muscular Channelopathies. *Investigative Radiology*, 46, 759 - 766.
- Nagel, A. M., Laun, F. B., Weber, M.-A., Matthies, C., Semmler, W. & Schad, L. R. 2009. Sodium MRI Using a Density-Adapted 3D Radial Acquisition Technique. *Magnetic Resonance in Medicine*, 62, 1565 - 1573.

- Ng, J. K.-C., Smyth, B., Marshall, M. R., Kang, A., Pinter, J., Bassi, A., Krishnasamy, R., Rossignol, P., Rocco, M. V., Li, Z., et al. 2021. Relationship between measured and prescribed dialysate sodium in haemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 36, 695 – 703.
- Ouwerkerk, R., Bottomley, P. A., Solaiyappan, M., Sponner, A. E., Tomaselli, G. F., Wu, K. C. & Weiss, R. G. 2008. Tissue Sodium Concentration in Myocardial Infarction in Humans: A Quantitative ²³Na MR Imaging Study. *Radiology*, 248, 88 - 96.
- Patel, R. V., Peterson, E. L., Silverman, N. & Zarowitz, B. J. 1994. Estimation of total body and extracellular water in post-coronary artery bypass graft surgical patients using single and multiple frequency bioimpedance. *Critical care medicine*, 24, 1824 - 1828.
- Person, P. B. 2010. Wasser- und Elektrolythaushalt. In: SCHMIDT, R. F., LANG, F. & HECKMANN, M. (eds.) *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. 31 ed. Heidelberg: Springer-Verlag.
- Rabbani, R., Noel, E., Boyle, S., Balina, H., Ali, S., Fayoda, B. & Ahmad Khan, W. 2022. Role of Antihypertensives in End-Stage Renal Disease: A Systematic Review. *Cureus*, 14.
- Radiometer Medical Aps 2017. *Referenzhandbuch: Hinweis für die Benutzer der ABL800 FLEX und ABL800 BASIC Analytoren*, Radiometer Medical ApS.
- Rakova, N., Jütter, K., Dahlmann, A., Schröder, A., Linz, P., Kopp, C., Rauh, M., Goller, U., Beck, L., Agureev, A., et al. 2013. Long-Term Space Flight Simulation Reveals Infradian Rhythmicity in Human Na⁺ Balance. *Cell Metabolism*, 17, 125 - 131.
- Rosen, S. M., O'Connor, K. & Shaldon, S. 1964. Haemodialysis Disequilibrium. *British Medical Journal*, 5140, 672 - 675.
- Sacks, F. M., Svetkey, L. P., Vollmer, W. M., Apple, L. J., Bray, G. A., Harsha, D., Obarzanek, E., Colin, P. R., Miller, E. R., Simons-Morton, D. G., et al. 2001. Effects on Blood Pressure of Reduced Dietary Sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet. *The New England Journal of Medicine*, 344, 3 - 10.
- Sagnella, G. A., Markandu, N. D., Buckley, M. G., Miller, M. A., Singer, D. R. J. & Macgregor, G. A. 1989. Hormonal responses to gradual changes in dietary sodium intake in humans *American Journal of Physiology*, 256, R1171 - R1175.
- Sam, R., Vaseemuddin, M., Leong, W. H., Rogers, B. E., Kjellstrand, C. M. & Ing, T. S. 2006. Composition and Clinical Use of Hemodialysates. *Hemodialysis International*, 10, 15 - 28.
- Schick, F. 2005. Grundlagen der Magnetresonanztomographie. *Der Radiologe*, 45, 69 - 88.

- Schloerb, P. R., Friis-Hansen, B. J., Edelman, I. S., Solomon, A. K. & Moore, F. D. 1950. The Measurement of Total Body Water in the Human Subject by Deuterium Oxid Dilution with a Consideration of the Dynamics of Deuterium Distribution. *The Journal of clinical investigation*, 29, 1296 - 1310.
- Schrader, J. & Kelm, M. 2005. Das Herz. In: KLINKE, R., PAPE, H.-C. & SILBERNAGEL, S. (eds.) *Physiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Segal, K. R., Burastero, S., Chun, A., Coronel, P., Pierson, R. N. & Wang, J. 1991. Estimation of extracellular and total body water by multiple-frequency bioelectrical-impedance measurement. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 54, 26 - 29.
- Starmans-Kool, M. J., Stanton, A. V., Xu, Y. Y., Mcg Thom, S. A., Parker, K. H. & Hughes, A. D. 2011. High dietary salt intake increases carotid blood pressure and wave reflection in normotensive healthy young men. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 110, 468 - 471.
- Titze, J., Larina, I. M., Garib, K., Kirsch, K., Maye, A., Lang, R., Gunga, H. K., Johannes, B., Gochlen-Koch, H. & Kim, E. 2003. Monitoring of Sodium Balance during Long-Term Isolation of Humans in a Ground-Based Space Station Model. *Human Physiology*, 29, 595 - 605.
- Titze, J., Shakibaei, M., Schafflhuber, M., Schulze-Tanzil, G., Porst, M., Schwind, K. H., Dietsch, P. & Hilgers, K. F. 2004. Glycosaminoglycan Polymerization may enable Osmotically Inactive Na⁺ Storage in the Skin. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 287, H203 - H208.
- Universitätsklinikum Erlangen Zentrallaboratorium 2020. Leistungsspektrum. Erlangen.
- Universitätsklinikum Erlangen Zentrallaboratorium 2022. Standardarbeitsanweisung (SOP), Natrium. Erlangen.
- Vorstand Der Bundesärztekammer 2019. Neufassung der „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen – Rili-BÄK“. *Deutsche Ärzteblatt*, 116.
- Weinberger, M. H. 2000. Salt and blood pressure. *Current Opinion in Cardiology*, 15, 254 - 257.
- Weishaupt, D., Köchli, V. D. & Marincek, B. 2014. *Wie Funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanrbildgebung*, Berlin, Springer Verlag.
- Who 2012. Guideline: Sodium Intake for Adults and Children. Genf: World Health Organization.

9. Abkürzungsverzeichnis und Begriffserklärungen

¹ H-MRT	¹ Wasserstoff-Magnet-Resonanz-Tomographie
²³ Na-MRT	²³ Natrium-Magnet-Resonanz-Tomographie
²³ Na-Gre	²³ Natrium Gradientenechosequenz
3T	3 Tesla
Art. Nr.	Artikel Nummer
BCM	Body Composition Monitor
BGA	Blutgasanalyse
DA 3D PR	Density Adapted 3Dimensional Projektion Reconstruction
DA 3D PR + IR	Density Adapted 3Dimensional Projektion Reconstruction mit Inversion Recovery
Dialysat-[Na ⁺]	Dialysatnatriumkonzentration
EDTA	ethylene diamine tetraacetic acid
et al.	Et alii / aliae / alia (dt.: und andere)
etc.	et cetera (dt.: und die übrigen)
infradianer Rhythmus	ein Rhythmus dessen Periodenlänge deutlich länger als ein Tag ist
ISE	ionenselektive Elektrode
kg	Kilogramm
l	Liter
max.	maximal
min	Minuten
mind.	mindestens
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
ms	Millisekunden
Na ⁺	Natrium-Ionen
[Na ⁺]	Konzentration der Natrium-Ionen
NaCl	Natriumchlorid
NYHA	New York Heart Association, Klassifikationssystem der chronischen Herzinsuffizienz
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell (dt.: mononukleäre Zellen des peripheren Blutes)
Rili-BÄK	Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen
ROI	Region of Interest
rpm	rotations per minute (dt. Umdrehungen pro Minute)
RR	Blutdruck, oszillometrisch gemessen
V1/V2/V3/V4	Studienvisite 1 / Studienvisite 2 / Studienvisite 3 / Studienvisite 4

10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Konvektion durch eine hydrostatische Druckdifferenz. Es kommt zu einem Übertritt von Wasser unter Mitnahme von gelösten Teilchen (schwarz) durch eine semipermeable Membran. Größere Teilchen (rot) können die Membran nicht passieren (Abbildung modifiziert nach Geberth and Nowack (2014a)).	6
Abbildung 2: Diffusion durch eine semipermeable Membran. Anpassung des Konzentrationsungleichgewichts zwischen den beiden Kammern, bis die Nettodiffusion gegen null geht und die Konzentrationen in den Kammern identisch sind (Abbildung Modifiziert nach Geberth and Nowack (2014a)).	6
Abbildung 3: Schematische Darstellung Zeitpunkte der jeweiligen Studienvsiten im Studienverlauf. Zusätzlich ist das Schema der Dialysat-[Na ⁺] im Studienverlauf abgebildet.	12
Abbildung 4: chronologischer Ablaufplan der Studienvsiten	13
Abbildung 5: MRT-Scanner mit ²³ Natrium Spule, Notfallglocke und Gehörschutz	19
Abbildung 6: Exemplarische Darstellung der eingezeichneten ROIs in einem ausgewerteten ¹ H-Bild	21
Abbildung 7: Verlauf der Dialysat-[Na ⁺], durch indirekte ionenselektive Elektrode bestimmt.	25
Abbildung 8: a) Verlauf der Natriumkonzentration im Vollblut (BGA-Messung), b) Verlauf der Natriumkonzentration im Serum (Zentrallabor)	27
Abbildung 9: a) das Körpergewicht ist im gesamten Studienverlauf konstant.	29
Abbildung 10: Der Verlauf der Overhydration a) und des E/I-Quotienten zwischen Extrazellularraum und Intrazellularraum b).	30
Abbildung 11: Arterieller Blutdruck im Studienverlauf. Signifikante Abnahme des Blutdrucks von Visite 2 zu Visite 4. Nicht signifikanter Unterschied zwischen der zweiten und der dritten Visite, obwohl auch dort ein Trend erkennbar war.	31
Abbildung 12: Graphische Darstellungen der linearen Regressionen zwischen arteriellem Blutdruck und eingestellter Dialysat-[Na ⁺] a) sowie der Overhydration b). Es zeigten sich signifikante Korrelationen des Blutdrucks mit der eingestellten Dialysat-[Na ⁺] sowie der Overhydration.	32
Abbildung 13 Verlauf der Transversalen Zerfallskonstante im M. triceps surae im Studienverlauf.	34
Abbildung 14: Verlauf des Natriumgehalts in der a) Haut und dem b) M. triceps surae.	35
Abbildung 15 Verlauf des Natriumgehalts im M. triceps surae. Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen.	36
Abbildung 16: Verlauf der gebundenen Natriummenge im M. triceps surae.	37

11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien dieser Studie	15
Tabelle 2: chronologische Reihenfolge der gemessenen Sequenzen.....	19
Tabelle 3: Übersicht über die verwendeten Sequenzparameter.....	20
Tabelle 4: Regions of Interest, die bei der Datenauswertung ausgewertet wurden	21
Tabelle 5: Anthropometrische Daten der Probanden zu Studienbeginn.....	25
Tabelle 6: Vergleich zwischen eingestellten und im Labor gemessenen Dialysat-[Na ⁺] (Mittelwert ± Standardabweichung).	26
Tabelle 7: Übersicht über die Dialyseparameter (Mittelwert ± Standardabweichung).....	26
Tabelle 8: weitere im Serum bestimmte Parameter.	28
Tabelle 9: Übersicht über den Wasserhaushalt der Probanden im Studienverlauf. Zwischen den Visiten zeigten sich keine signifikanten Veränderungen (Mittelwert ± Standardabweichung).....	30
Tabelle 10: Übersicht über arteriellen Mitteldruck, Pulsdruck und Herzfrequenz im Studienverlauf (Mittelwert ± Standardabweichung). Zusätzlich sind die p-Werte der verglichenen Studienvisiten mit angegeben.....	32
Tabelle 11: Übersicht über die Ätiologien, Co-Morbiditäten und Medikation der Probanden	45
Tabelle 12: Untersuchungstechniken der Serumparameter	46

12. Veröffentlichungen

Modification of Dialysate Na⁺ Concentration but not Ultrafiltration or Dialysis Treatment Time Affects Tissue Na⁺ Deposition in Patients on Hemodialysis

Kidney international Reports Published: February 08, 2024
DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.02.002>

Christoph Kopp, Lukas Kittler, Peter Linz, Dennis Kannenkeril, Stephan Horn, Charles Chazot, Mario Schiffer, Michael Uder, Armin M. Nagel, Anke Dahlmann

13. Danksagung

Ich danke allen sehr herzlich die mich bei der Entstehung dieser Arbeit tatkräftig unterstützt haben.

PD Dr. med. habil Anke Dahmann und PD Dr. med. habil Christoph Kopp danke ich für die Überlassung dieser Doktorarbeit, ihre stete Bereitschaft mir Gedankenanstöße zu geben, die Geduld mit der sie die Arbeit begleitet haben und dass sie stets für mich erreichbar waren.

Dr. rer. nat. Peter Linz, durch ihn habe ich erst begonnen die eigentliche Magie, die im MRT passiert, zu verstehen und seine Unterstützung mit den MRT-Messungen.

Natalia Ratkova und Oliver Schieweck für die Unterstützung und Beratung bei den Na-Messungen.

Ingrid Weißbrot für ihr Engagement und Geschick bei der Terminplanung und der Unterstützung bei der Aktenführung.

Allen Probanden die sich freiwillig bereiterklärt haben an dieser Studie teilzunehmen. Denn ohne ihre Bereitschaft wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Meinen Eltern, die es mir erst ermöglicht haben Zeit für mein Studium und diese Arbeit zu haben. Und die unermüdlich nach Fehlern in dieser Arbeit gesucht haben.

Meinem Bruder Michael, Michael und Anna, Phillip, Alex, Janina, Leonie, Monika und Hildegard die mir mit teilweise sehr kreativen Problemlösestrategien zur Seite standen und immer ein offenes Ohr für mich hatten.