

Aus der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie,
Fachbereich für Pneumologie
und der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und
Endokrinologie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Bedeutung der Messung des pulmonal-kapillären Blutvolumens
für die Charakterisierung des Flüssigkeitshaushalts
bei Dialysepatienten**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von
aus
Magdeburg

Stefanie Papra
Leipzig
2014

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Papra, Stefanie:

Bedeutung der Messung des pulmonal-kapillären Blutvolumens für die Charakterisierung des Flüssigkeitshaushalts bei Dialysepatienten.

- 2014. – 85 Bl. : 18 Abb., 13 Tab.

Kurzreferat:

Das Erreichen einer Normohydratation ist essentiell für die Effektivität einer Hämodialysebehandlung, allerdings ist die Beurteilung des Flüssigkeitsstatus bei Dialysepatienten aufgrund fehlender praktikabler objektiver Methoden schwierig. Die vorliegende Arbeit hat sich zum Ziel gesetzt das pulmonal-kapilläre Blutvolumen, ermittelt durch die NO-Diffusionsmessung, in Abhängigkeit vom Flüssigkeitshaushalt zu untersuchen. Neben dem pulmonal-kapillären Blutvolumen wurden Blutdruck und Körpergewicht bei 16 Hämodialysepatienten, 8 gesunden Probanden mit Flüssigkeitszufuhr (1000 ml NaCl i. v.) und 8 gesunden Probanden mit Flüssigkeitsentzug (40 mg Furosemid i. v.) in einem festgelegten zeitlichen Intervall untersucht. Zur Evaluation des Flüssigkeitshaushalts der Dialysepatienten wurden zusätzliche Untersuchungen angewandt: Sonographie der Vena cava inferior und der Lungen (comet-tail Artefakte), Bioimpedanz-Analyse (extrazelluläres Wasser), sowie Messung der Midkine-Konzentration im Serum. Die Ergebnisse zeigen, dass akute Änderungen des Flüssigkeitshaushalts sowohl durch Hämodialyse als auch durch Diuretika induziert zu einer signifikanten Abnahme des pulmonal-kapillären Blutvolumens führen. Dabei konnte in der Gruppe der Dialysepatienten ein direkter Zusammenhang zur Änderung des Körpergewichts nachgewiesen werden. Weitere Studien sind notwendig um die Relevanz des pulmonal-kapillären Blutvolumens für die Charakterisierung des Flüssigkeitsstatus und dessen wahrscheinlich beeinflussende Faktoren zu belegen.

Schlüsselwörter:

pulmonal-kapilläres Blutvolumen - Hämodialyse - Flüssigkeitshaushalt -

Vena cava inferior Kollaps - comet-tail Artefakte - Bioimpedanzanalyse - Midkine

Inhaltsverzeichnis

Dokumentationsblatt	I	
Inhaltsverzeichnis	II	
Abkürzungsverzeichnis	III	
1	Einleitung	1
1.1	Dialysepatienten und deren Flüssigkeitshaushalt.....	1
1.2	Diffusionskapazität und pulmonal-kapilläres Blutvolumen.....	4
1.3	Pulmonale Überwässerung.....	6
1.4	Fragestellung.....	7
2	Material und Methoden	9
2.1	Studiendesign.....	9
2.2	Ethik.....	9
2.3	Probanden.....	9
2.3.1	Dialysepatienten.....	10
2.3.1.1	Einschlusskriterien.....	10
2.3.1.2	Ausschlusskriterien.....	10
2.3.1.3	Abbruchkriterien.....	11
2.3.1.4	Voruntersuchungen.....	11
2.3.2	Gesunde Probanden.....	12
2.4	Studienablauf.....	12
2.4.1	Dialysepatienten.....	12
2.4.2	Gesunde Probanden mit Flüssigkeitszufuhr.....	13
2.4.3	Gesunde Probanden mit Flüssigkeitsentzug.....	14
2.5	Untersuchungsmethoden.....	15
2.5.1	Klinische Datenerhebung.....	15
2.5.2	Lungenfunktionstests.....	15
2.5.2.1	Bodyplethysmographie und Spirometrie.....	16

2.5.2.2	Diffusionskapazität: Single-Breath- und Intra-Breath-Methode.....	17
2.5.2.3	Pulmonal-kapilläres Blutvolumen und Membranfaktor.....	18
2.5.3	Sonographie.....	19
2.5.3.1	Vena cava inferior.....	19
2.5.3.2	Comet-tail Artefakte der Lungen.....	20
2.5.4	Bioimpedanzanalyse.....	20
2.5.4.1	Methodik.....	20
2.5.4.2	Durchführung und Größen.....	21
2.5.5	Kapilläre Blutgasanalyse.....	23
2.5.6	Serumproben.....	23
2.5.6.1	Albumin, Gesamteiweiß und Natrium.....	23
2.5.6.2	Midkine.....	23
2.6	Datenverarbeitung und Statistik.....	24
3	Ergebnisse	25

3.1	Klinische Daten.....	25
3.1.1	Körpergewicht.....	25
3.1.2	Blutdruck.....	27
3.2	Lungenfunktionstests.....	28
3.2.1	Bodyplethysmographie und Spirometrie.....	28
3.2.2	Diffusionskapazität.....	28
3.2.3	Pulmonal-kapilläres Blutvolumen und Membranfaktor.....	30
3.3	Sonographie.....	33
3.3.1	Vena cava inferior.....	33
3.3.2	Comet-tail Artefakte der Lungen.....	33
3.4	Bioimpedanzanalyse.....	34
3.5	Blutgasanalyse.....	36
3.6	Albumin, Gesamteiweiß und Natrium.....	37
3.7	Midkine.....	37

3.8	Pulmonal-kapilläres Blutvolumen und Parameter des Flüssigkeitshaushalts.....	38
3.9	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	41
4	Diskussion	43

4.1	Etablierte Parameter zur Beurteilung des Flüssigkeitshaushaltes...	43
4.1.1	Körpergewicht.....	43
4.1.2	Blutdruck.....	44
4.2	Lungenfunktionelle Parameter.....	45
4.2.1	Bodyplethysmographie und Spirometrie.....	45
4.2.2	Single-Breath- und Intra-Breath-Methode.....	45
4.2.3	Pulmonal-kapilläres Blutvolumen und Membranfaktor.....	48
4.3	Sonographische Parameter.....	51
4.3.1	Vena cava inferior.....	51
4.3.2	Comet-tail Artefakte.....	52
4.4	Bioimpedanzanalyse.....	53
4.5	Blutgasanalyse.....	54
4.6	Albumin, Gesamteiweiß und Natrium.....	55
4.7	Midkine.....	56
4.8	Pulmonal-kapilläres Blutvolumen und der Flüssigkeitshaushalt.....	57
5	Zusammenfassung	59

6	Literaturverzeichnis	61
----------	-----------------------------	-----------

7	Anhang	A
----------	---------------	----------

7.1	Formelsammlung	A
7.2	Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	A
7.3	Danksagung	C
7.4	Erklärung	D
7.5	Lebenslauf	E

Abkürzungsverzeichnis

ABTS	Diammonium-2,2'-azino-di-(3-ethylbenzthiazolin-6-sulfonsäure)
ANOVA	analysis of variance; Varianzanalyse
BCM	body cell mass, Körperzellmasse
BE	base excess, Basenabweichung
BF	body fat, Körperfett
BGA	Blutgasanalyse
BIA	Bioimpedanzanalyse
BMI	Body Mass Index
C ₂ H ₂	Acetylen
CH ₄	Methan
CO	Kohlenmonoxid
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
DLCO	pulmonale Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid
DLCO-IB	DLCO gemessen mittels Intra-Breath-Methode
DLCO-SB	DLCO gemessen mittels Single-Breath-Methode
DLNO	pulmonale Diffusionskapazität für Stickstoffmonoxid
Dm	Membranfaktor der Diffusionskapazität
ECM	extra cellular mass, Extrazellulärmasse
ECW	extra cellular water, Extrazelluläres Wasser
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
FEV ₁	forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde
FFM	fat free mass, fettfreies Körpergewebe
FVC	forcierte Vitalkapazität
Hb	Hämoglobin
HCO ₃ ⁻	Hydrogencarbonat in mmol/l
HD	Hämodialyse
He	Helium
i.v.	intravenös
ICW	intra cellular water, intrazelluläres Wasser
ITGV	intrathorakales Gasvolumen
KCO	Transferkoeffizient für Kohlenmonoxid
LTM	lean tissue mass, fettfreie Masse

MEF	maximale expiratorische Atemstromstärke
MK	Midkine
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MW	Mittelwert
n	numerus, Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
NO	Stickstoffmonoxid
NYHA	New York Heart Association
O ₂	Sauerstoff
pCO ₂	Kohlendioxid-Partialdruck
pCO ₂	Kohlendioxid-Partialdruck
PEF	peak expiratory flow, Peak-flow
pO ₂	Sauerstoff-Partialdruck
Q1	0,25 Quantil, unteres Quartil
Q3	0,75 Quantil, oberes Quartil
q _{CO}	Reaktionsgeschwindigkeit von Kohlenmonoxid und Hämoglobin
q _{NO}	Reaktionsgeschwindigkeit von Stickstoffmonoxid und Hämoglobin
R _{AW}	resistance, Atemwegswiderstand
RV	Residualvolumen
s	Sekunde
SD	standard deviation, Standardabweichung
SEM	standard error of the mean
sO ₂	Sauerstoffsättigung in %
SW	Sollwert
TBW	total body water, Gesamtkörperwasser
TLC	totale Lungenkapazität
TLCO	transfer factor of the lung for carbon monoxid, Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid
VA	Alveolarvolumen
V _c	pulmonal-kapilläres Blutvolumen
VCI	Vena cava inferior
VCin	inspiratorische Vitalkapazität
ZVD	zentraler Venendruck

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Dialysepatienten und deren Flüssigkeitshaushalt

Die Niere ist ein komplexes und lebenswichtiges Organ zur Regulation des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts im menschlichen Körper [106]. Das Überleben von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wird durch ein Nierenersatzverfahren ermöglicht, in dem dieses intermittierend u. a. die exkretorische Funktion der Niere ersetzt [141].

In Deutschland lebten im Jahre 2006 (Stichtag 31.12.2006) 66.508 Dialysepatienten (808 Patienten pro eine Millionen Einwohner). Von 1997 bis 2006 gab es im Durchschnitt einen jährlichen Zuwachs der Prävalenz der chronisch dialysepflichtigen Patienten von 4,4 % [56]. Laut der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie ist die Anzahl der Dialysepatienten im Jahr 2010 auf ca. 70.000 angestiegen [149]. Das mit 96 % am häufigsten angewandte Nierenersatzverfahren ist die Hämodialyse [56]. Dieses extrakorporale, das heißt außerhalb des Körpers stattfindende, Verfahren hat tiefgreifende Auswirkungen auf den Flüssigkeitshaushalt von Dialysepatienten. Die Flüssigkeit wird zunächst aus dem intravaskulären Kompartiment entfernt, das Blutvolumen sinkt. Die Folge ist eine Flüssigkeitsverschiebung vom Interstitium in Richtung des intravaskulären Kompartiments [37].

Die Hämodialyse kann verschiedene Komplikationen verursachen: Zum einen medizinische Komplikationen, die im Zusammenhang mit der Dialysebehandlung stehen: Dazu zählen, in der Reihenfolge der Häufigkeit, Hypotonie, Muskelkrämpfe, Übelkeit und Erbrechen, Gesichtsrötung, Kopfschmerzen, Brustschmerzen, Fieber und Schüttelfrost. Zum anderen Komplikationen, die aufgrund von Unfällen oder Versagen von Sicherheitsmechanismen während der Hämodialysebehandlung auftreten, wie Luftembolie, Hämolyse, Hyper- oder Hypothermie und Blutverlust [6]. Um die im Zusammenhang mit dem Flüssigkeitsentzug möglichen Komplikationen und deren Symptome möglichst zu vermeiden, ist die Beurteilung des sogenannten Trockengewichts essentiell [111]. Das Trockengewicht entspricht dem Körpergewicht abzüglich des im Gewebe durch die Niereninsuffizienz eingelagerten Wassers

[6]. Eine Unterschätzung des Trockengewichts führt zu einer Dehydratation. Hypotonie und Krämpfe können die Folgen sein. Viel häufiger wird das Trockengewicht allerdings überschätzt. Die Folge ist eine Hyperhydratation [6, 37]. Deren Auswirkungen auf die verschiedenen Kompartimente des Flüssigkeitshaushalts und die daraus folgenden klinischen Befunde sowie die in der vorliegenden Studie erfolgten Methoden zur Beurteilung des Flüssigkeitsstatus sind in Abbildung 1 dargestellt.

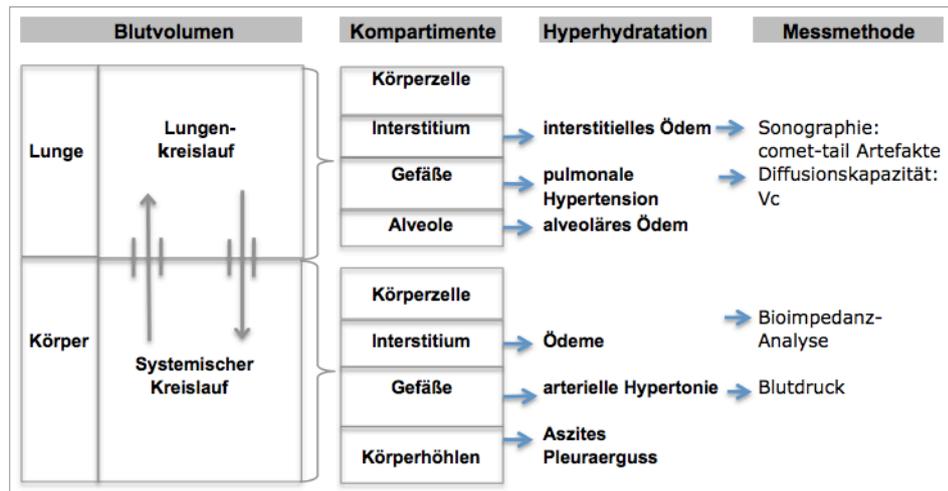


Abb. 1: Pulmonale und extrapulmonale Kompartimente des Flüssigkeitshaushalts
Auswirkungen einer Hyperhydratation und Methoden zur Beurteilung der Flüssigkeitsverteilung, (Vc - pulmonal-kapilläres Blutvolumen).

Die Menge der dialysierten Flüssigkeit, die Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr und die Diaphorese spielen eine große Rolle hinsichtlich der Beurteilung des Hydratationszustandes von Dialysepatienten. Die Einstellung des physiologischen Flüssigkeitshaushalts ist neben der Entfernung der Urämietoxine das wichtigste Ziel der Dialysebehandlung. Das Erzielen des optimalen Trockengewichts steht daher im Mittelpunkt. Denn Hypertonie, Arteriosklerose und eine erhöhte Prävalenz für die Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie können die Folge einer chronischen Flüssigkeitsüberlastung sein. Die Entfernung der überschüssigen Flüssigkeit ist somit entscheidend für die Kontrolle des Blutdrucks und daher ein Schutz für das Herz-Kreislauf-System von Dialysepatienten [111]. Die negativen Auswirkungen einer Flüssigkeitsüberlastung auf die Mortalität von Dialysepatienten weisen somit auf die Bedeutung des Ziels der Normhydratation hin [143].

Zur Unterstützung der korrekten Einschätzung des Trockengewichts bei Dialysepatienten wurden mehrere Methoden vorgeschlagen. Hierzu zählen u. a. die oben er-

wähnte Sonographie der unteren Hohlvene (Abb. 1), Radionuklid-Verdünnungstechniken und die Echokardiographie. Diese Methoden sind allerdings zeitaufwendig, nicht geeignet für die Handhabung in der täglichen Praxis, untersucherabhängig und oft nicht in der Lage, den Flüssigkeitsüberschuss oder -mangel hinreichend genau zu quantifizieren [111]. Eine weitere objektive Methode stellt die Bioelektrische-Impedanzanalyse (BIA) dar. Sie verspricht die Quantifizierung des überschüssigen extrazellulären Volumens durch den Vergleich mit Messwerten einer gesunden Bevölkerung. In mehreren Studien wurde die BIA bereits zur Beurteilung des Hydratationszustandes und des Trockengewichts von Dialysepatienten verwendet [38, 128, 143]. In einer Studie von Passauer et. al. konnten 26 % der Patienten identifiziert werden, die von der Korrektur des Trockengewichts profitierten. Die Bioimpedanzanalyse erwies sich als eine interessante Methode zur Unterstützung des klinischen Trockengewicht-Managements [111].

Aktuelle Studien weisen ebenso auf die Bedeutung der Midkine in der Interaktion zwischen Lunge und Niere hin. Diese Heparin-bindenden Wachstumsfaktoren könnten ebenso eine Rolle in der Einschätzung des Trockengewichts spielen. Midkine sind beteiligt an Entwicklungs-, Regenerations- und Entzündungsprozessen und an der Entstehung von malignen Erkrankungen [76]. Sie regulieren das Renin-Angiotensin-System und haben vermutlich eine wesentliche Bedeutung für die Interaktion zwischen Lunge und Niere [78]. In einer Studie von Hobo et al. konnte gezeigt werden, dass 5/6 nephrektomierte Mäuse (als Modell für eine chronische Nierenerkrankung) eine erhöhte Midkine-Expression und ACE (Angiotensin converting enzyme)-Aktivität in der Lunge, sowie einen erhöhten Midkine Serumspiegel aufweisen [69]. Vermutlich führt die Expression von Midkinen in der Lunge zu einer erhöhten Aktivität des ACE im Lungenendothel, was wiederum zu einer verstärkten Umwandlung von Angiotensin I zu Angiotensin II führt. Der daraus folgende Blutdruckanstieg führt zu einer Progression des Nierenschadens [53, 125]. Ein Midkine-Mangel der Mäuse führte hingegen nicht zur Induktion der Hypertonie und zeigte weniger schwerwiegende Nierenschäden [69, 125]. Aktuelle Studien zeigen u.a. den positiven Zusammenhang zwischen dem Midkine-Serumspiegel und der Progression des hepatozellulären Karzinoms [75], sowie erhöhte Midkinewerte bei Patienten mit Herzinsuffizienz [85, 120].

Die adäquate Messung des Volumenstatus von Dialysepatienten ist in der Praxis durch den Mangel an präzisen Messinstrumenten erschwert. Denn bisher gibt es

keine etablierten objektiven Methoden zur Messung des Trockengewichts. Daher beruht die Beurteilung des Flüssigkeitsstatus in den meisten Dialysezentren ausschließlich auf subjektiven klinischen Kriterien. Die exakte Steuerung des Flüssigkeitshaushalts bleibt zunächst eine beständige Herausforderung [106, 111].

In der vorliegenden Studie wurden verschiedene Methoden zur Beurteilung des Flüssigkeitshaushalts von Dialysepatienten genutzt (Abb. 1 und 3). Im Mittelpunkt der Arbeit stand dabei die mögliche Änderung des pulmonal-kapillären Blutvolumens (V_c) infolge einer Änderung des Flüssigkeitsstatus.

1.2 Diffusionskapazität und pulmonal-kapilläres Blutvolumen (V_c)

Die Aufnahme von Sauerstoff (O_2) aus den Alveolen über die alveolokapilläre Membran in das Blut der Lungenkapillaren und der gleichzeitige Austausch mit Kohlendioxid (CO_2) stellt die Hauptfunktion der Lunge dar [71]. Die Fähigkeit des Gasaustauschs in der Lunge ist u. a. determiniert durch die alveolokapilläre Membran, durch ihre strukturellen und funktionellen Eigenschaften. Zu den strukturellen Eigenschaften zählen beispielsweise die Diffusionsstrecke, die Diffusionsfläche der Lunge, sowie das pulmonal-kapilläre Blutvolumen (V_c). Die Ventilation, Diffusion und Perfusion, das Ventilations-Perfusions-Verhältnis, die Zusammensetzung der alveolären Gase, und auch die Bindungseigenschaft und Menge des Hämoglobins bestimmen die funktionellen Aspekte des Gasaustausches [96].

Die Diffusionskapazität beschreibt die Fähigkeit der Lunge zum Transport von Gasen. Der Gastransport über die alveolokapilläre Membran kann anhand der Diffusion von Kohlenmonoxid (CO) bzw. über eine Abnahme der Kohlenmonoxid-Konzentration in der Ausatemluft gemessen werden [65, 139]. Man erhält die Diffusionskapazität für CO , bezeichnet als DLCO oder TLCO [71]. Die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) ist u.a. determiniert durch die alveolokapilläre Membran-Leitfähigkeit (D_m) und die Bindung von Kohlenmonoxid (CO) an das Hämoglobin (Hb). Das Produkt aus der Kohlenmonoxid-Hämoglobin Reaktionsgeschwindigkeit (qCO) und das pulmonal-kapilläre Blutvolumen (V_c) bestimmen dabei die Bindung von Kohlenmonoxid und Hämoglobin [20, 74, 123] (Abb. 2). Die Steady-State-, die Single-Breath- und die Intra-Breath-Methode sind die herkömmlichen Verfahren

für die Ermittlung der DLCO. Im klinischen Alltag wird die Single-Breath-Methode bevorzugt [71, 74, 84, 96].

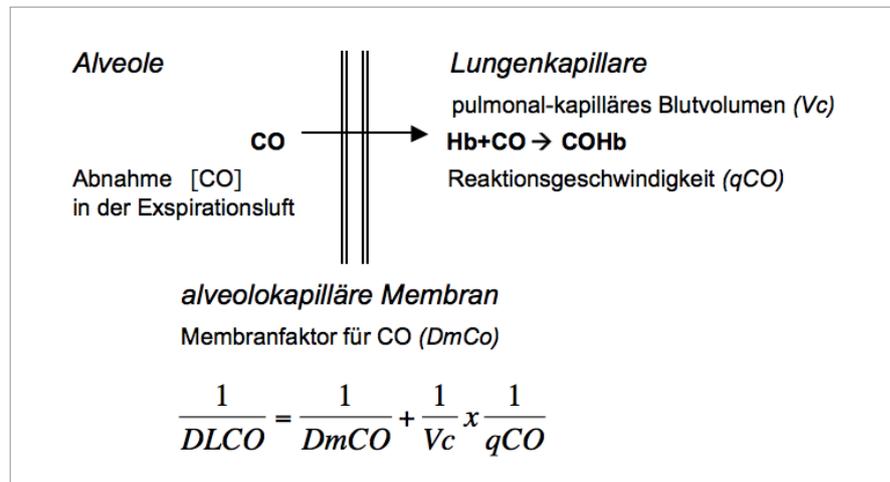


Abb. 2: Diffusion von Kohlenmonoxid

Die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) ist abhängig von dem Membranfaktor (Dm), dem pulmonal-kapillären Blutvolumen (Vc) und der Reaktionsgeschwindigkeit von CO mit Hämoglobin (qCO).

Eine Technik, die Aussagen über die einzelnen Komponenten der Diffusionskapazität (Membranfaktor (Dm), pulmonal-kapilläres Blutvolumen (Vc), Reaktionsgeschwindigkeit mit Hämoglobin (qCO)) liefert, ist die gleichzeitige Messung der Diffusionskapazität von Stickstoffmonoxid (DLNO) und Kohlenmonoxid (DLCO). Grundlage dafür ist, dass die Diffusionskapazität für Stickstoffmonoxid (DLNO) durch die 1400 x schnellere Reaktionsgeschwindigkeit mit Hämoglobin unabhängig von dem pulmonal-kapillären Blutvolumen ist. Die Diffusionskapazität für Stickstoffmonoxid (DLNO) entspricht somit dem Membranfaktor (Dm), während DLCO sowohl von dem Membranfaktor (Dm) als auch von dem pulmonal-kapillären Blutvolumen (Vc) abhängig ist [14, 64].

Die klassische Methode zur Bestimmung der Komponenten der Diffusionskapazität erfolgt hingegen durch wiederholte Messungen der DLCO mit verschiedenen Sauerstoffpartialdrücken (hypoxisch, normoxisch, hyperoxisch) [55, 92, 123]. Hierbei handelt es sich um ein sehr zeitaufwendiges, für den klinischen Alltag nicht praktikables und im Ergebnis variables Messverfahren.

Die Methode der gleichzeitigen Bestimmung der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) und der Diffusionskapazität von Stickstoffmonoxid (DLNO) ist im Vergleich zur herkömmlichen Methode deutlich praktikabler, da mithilfe eines einzelnen Atemzugs und anschließender Expiration das pulmonal-kapilläre Blutvolumen kalkuliert werden kann [14, 64].

Die kombinierte Messung der Diffusionskapazität für NO und CO ist Gegenstand verschiedenster wissenschaftlicher Untersuchungen. Eine aktuelle Studie beschreibt die Beteiligung des pulmonal-kapillären Blutvolumens (V_c) und des Membranfaktors (D_m) an der schweregradabhängigen Diffusionseinschränkung bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung [126]. Auch Untersuchungen bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie [12, 50, 139], zystischer Fibrose [45], interstitiellen Lungenerkrankungen [117, 139] und Gesunden unter körperlicher Belastung [13, 133] liegen vor.

Es wurden bisher verschiedene Untersuchungen zum Thema der Diffusionskapazität und deren Komponenten bei niereninsuffizienten Patienten unter Verwendung der klassischen Methode publiziert [46, 90, 103]. Ob allerdings das, mit der kombinierten Messung der Diffusionskapazität für NO und CO ermittelte, pulmonal-kapilläre Blutvolumen sich in Abhängigkeit vom Flüssigkeitsstatus ändert, blieb bisher unzureichend beantwortet.

1.3 Pulmonale Überwässerung

Zu den klinischen Parametern einer Überwässerung gehören periphere Ödeme, Leberstauung, aber auch Zeichen einer pulmonalen Wassereinlagerung [98]. Das klinische Zeichen einer pulmonalen Überwässerung ist meist die Dyspnoe, die sich vor allem im Liegen verschlechtert [124].

Ein Lungenödem ist eine nicht seltene Komplikation bei Patienten mit chronischem Nierenversagen. Pathophysiologisch spielen dabei arterielle Hypertonie und Volumenüberlastung eine wesentliche Rolle [39]. Das Lungenödem bei Dialysepatienten mit einer pulmonalen Überwässerung ist meist durch den erhöhten hydrostatischen Druck bedingt. Die durch Nierenversagen verursachten Ödeme der Lunge weisen oft gemischte interstitielle und alveoläre Transsudationen auf [27, 61]. Die klinischen

Zeichen einer pulmonalen Überwässerung sind teilweise unsicher. Bei einem interstitiellen Ödem ist die klinische Untersuchung der Lunge meist unauffällig, hingegen treten beim alveolären Ödem feuchte Rasselgeräusche auf. Radiologische Zeichen sind eine basoapikale Umverteilung der Lungengefäßperfusion, Kerley-B-Linien, interstitielle Verschattungen und Pleuraergüsse [61].

Selbst eine minimale Abnahme der renalen Funktion erhöht das Herz-Kreislauf-Risiko des Patienten durch myokardiales Remodeling und Arteriosklerose [60]. Problematisch ist, dass das erhöhte Risiko der Dialysepatienten für kardiovaskuläre Erkrankungen, wie linksventrikuläre Hypertrophie und Insuffizienz, die Entstehung einer pulmonalen Überwässerung wiederum begünstigen [2, 7].

Es gibt es bisher keine validen Daten zur Umverteilungsgeschwindigkeit der Flüssigkeit nach Flüssigkeitsentzug bei einer Dialyse. Bekannt ist, dass pulmonale Überwässerung zu einer Reduktion der Diffusionskapazität führt [4, 63]. Die Auswirkungen des Flüssigkeitsentzugs durch Dialyse auf das pulmonale Kompartiment des Flüssigkeitshaushalts sind bisher nicht ausreichend erklärt. Auskunft darüber könnte das pulmonal-kapilläre Blutvolumen geben, sowie die kombinierte Durchführung der sonographischen Untersuchung der Lungen zur Überprüfung auf das Vorliegen von comet-tail Artefakten, auch bezeichnet als B-Linien, als Zeichen einer interstitiellen Flüssigkeitsansammlung.

1.4 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit wurde eine vergleichende Analyse von unterschiedlichen Methoden zur Beurteilung des Hydratationszustandes von Dialysepatienten durchgeführt. Dabei interessierte vor allem die Änderung des mittels Lungenfunktion gemessenen pulmonal-kapillären Blutvolumens (V_c).

Die wesentlichen Fragestellungen der Arbeit waren:

- Führt ein Flüssigkeitsentzug im Rahmen einer Hämodialysebehandlung bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zu Veränderungen des mit Hilfe der DLNO messbaren pulmonal-kapillären Blutvolumens?
-

- Unterscheiden sich die Veränderungen des pulmonal-kapillären Blutvolumens bei Dialysepatienten von gesunden Probanden mit Flüssigkeitsentzug und -zufuhr?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen der möglichen Änderung des pulmonal-kapillären Blutvolumens und der Änderung des Körpergewichts oder des Blutdrucks?

Hintergrund war die Vermutung, dass eine mögliche Abnahme des pulmonal-kapillären Blutvolumens bei Flüssigkeitsentzug eine Form der Gegenregulation zur Stabilisierung des systemischen Blutdrucks darstellt (Abb. 3).

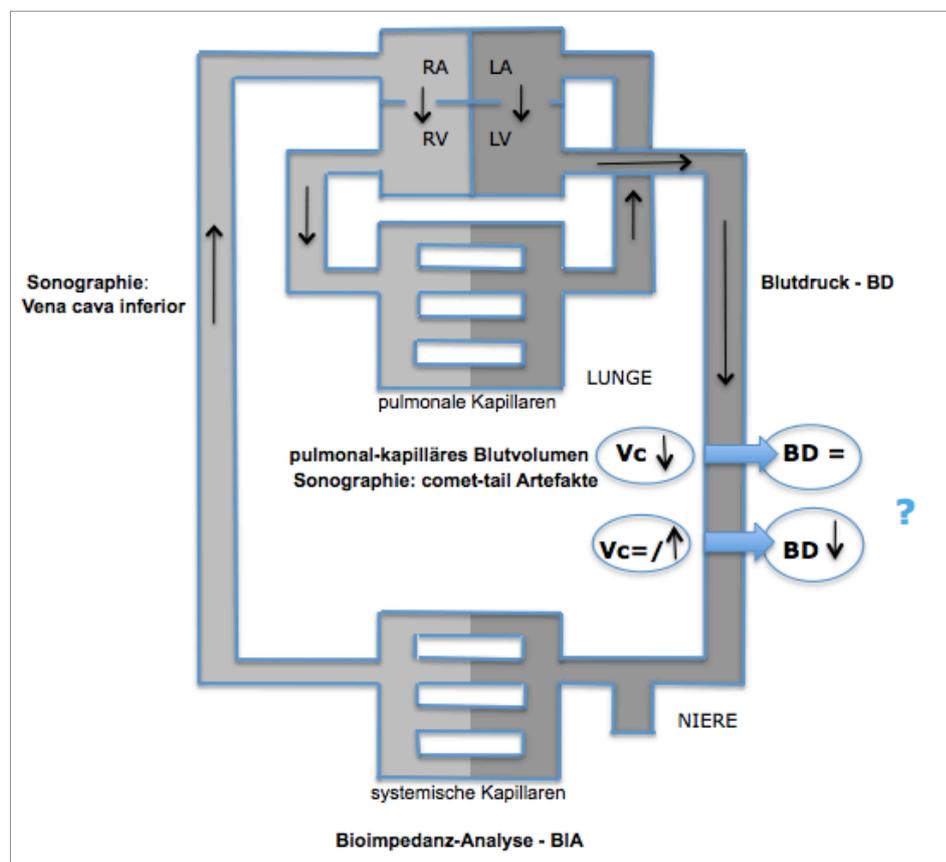


Abb. 3: Der Blutkreislauf und in der vorliegenden Studie gemessene Parameter zur Beurteilung des Flüssigkeitshaushalts anhand verschiedener Kompartimente

Führt eine mögliche Abnahme des pulmonal-kapillären Blutvolumens nach Hämodialyse zu einem konstanten Blutdruck bzw. ist eine fehlende Abnahme des pulmonal-kapillären Blutvolumens eine mögliche Ursache für einen Blutdruckabfall nach Hämodialyse?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine prospektive klinische Studie. Es wurden insgesamt 32 Probanden in die Studie aufgenommen. Die Untersuchungen erfolgten an 16 freiwilligen Dialysepatienten und 16 freiwilligen gesunden Probanden.

2.2 Ethik

Die prospektive Studie hat im Vorfeld ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg erhalten (Forschungsvorhaben Nr. 63/10). Die Patienten wurden mündlich und schriftlich über die Durchführung des nicht-invasiven Lungenfunktionstests, die Sonographie und die Bioelektrische-Impedanzanalyse aufgeklärt. Bestandteil war auch die Information über das Recht des Patienten, jederzeit und ohne Angaben von Gründen aus der Studienteilnahme zurückzutreten. Alle Patienten und Probanden gaben nach ausführlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis (informed consent).

2.3 Probanden

Im Rahmen der hier vorgelegten Arbeit wurden im Juli und August 2010 Dialysepatienten (Gruppe 1) der Akutdialyse der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Endokrinologie und Diabetologie des Universitätsklinikums Magdeburg und des KfH-Nierenzentrums Magdeburg (Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation) untersucht. Ebenso wurden gesunde Probanden (Gruppen 2 und 3) von Juni 2010 bis April 2011 getestet. Die Durchführung der Untersuchungen fanden in der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie und in der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten des Universitätsklinikums Magdeburg statt.

2.3.1 Dialysepatienten

In die Studie wurden 16 Patienten mit der Diagnose einer chronischen terminalen Niereninsuffizienz im Alter von 23 bis 79 Jahren eingeschlossen (Gruppe 1). Dabei wurden 5 Patienten der Akutdialyse des Universitätsklinikums Magdeburg und 11 Patienten aus dem KfH Magdeburg untersucht. Das Studienkollektiv umfasste 5 Frauen im Alter von 53 bis 79 Jahren und 11 Männer im Alter von 23 bis 76 Jahren. Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs lag bei 61,5 Jahren (Tabelle 1). Abbildung 4 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Ursachen für die Niereninsuffizienz der 16 Dialysepatienten. Bei der Auswahl der Dialysepatienten wurden folgende Kriterien beachtet.

2.3.1.1 Einschlusskriterien

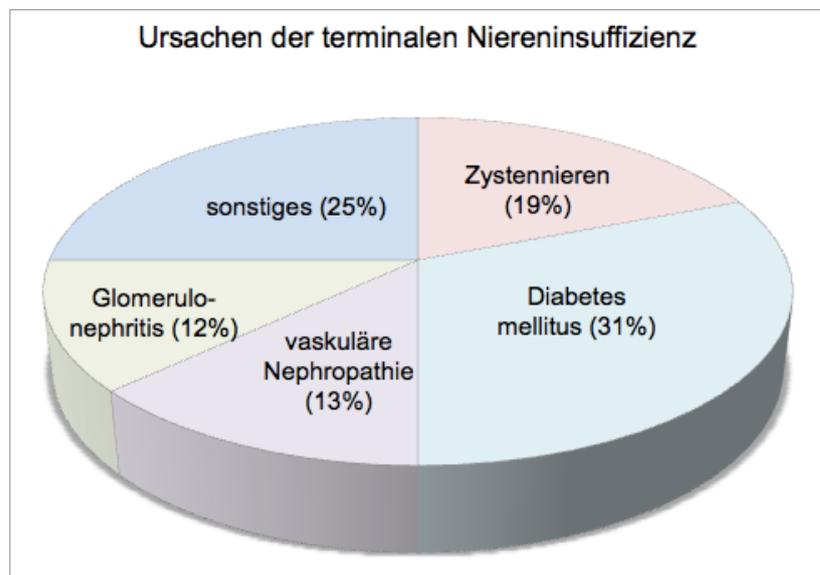
- Frauen und Männer zwischen 20 und 80 Jahren
- Diagnose einer chronischen Niereninsuffizienz, aufgrund einer diabetischen Nephropathie, Glomerulonephritis, polyzystischen Nierenerkrankung oder interstitieller Nephritis mit vorliegender Indikation für ein Nierenersatzverfahren
- Hämodialysebehandlung 3 x wöchentlich
- Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung

2.3.1.2 Ausschlusskriterien

- Patienten ohne Einverständniserklärung
 - Frauen mit bestehender Schwangerschaft
 - Patienten mit strukturellen Lungenerkrankungen, d.h. restriktive Ventilationsstörung mit typischer Röntgenmorphologie oder obstruktive Ventilationsstörung mit einem FEV1 < 70 %
 - Patienten mit systemischen Erkrankungen, wie ANCA assoziierten Vaskulitiden, Goodpasture Syndrom (= pulmorenales Syndrom)
 - Patienten mit einer Restdiurese > 1000 ml / 24h
 - Patienten mit klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz entsprechend NYHA - Stadium IV
 - Patienten, die nicht in der Lage sind, für 10 s die Luft anzuhalten
 - Herzinfarkt innerhalb der letzten 6 Wochen
 - Patienten mit malignen Erkrankungen oder akuten Infektionen
-

Tabelle 1: Demographische Daten der Dialysepatienten. Angaben als MW \pm SD.

	Frauen	Männer	Gesamt
Anzahl	5	11	16
Alter (Jahre)	68 \pm 10,3	58,6 \pm 14,3	61,5 \pm 13,6
Dialyse seit (Jahre)	3,8 \pm 3,0	4 \pm 4,1	3,9 \pm 3,7
Restdiurese (ml)	240 \pm 391,2	200 \pm 211	212,5 \pm 266,1

**Abb. 4: Ursachen der Niereninsuffizienz**

Häufigkeitsverteilung der Ursachen für die terminale Niereninsuffizienz der in die Studie eingeschlossenen 16 Dialysepatienten.

2.3.1.3 Abbruchkriterien

Jederzeit konnten die Patienten und Probanden ohne Angabe von Gründen die Untersuchungen beenden oder ihr Einverständnis zurücknehmen. Ein Nachteil entstand ihnen dadurch nicht.

2.3.1.4 Voruntersuchungen

Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, und schriftlicher Einwilligung erfolgte eine Lungenfunktionsuntersuchung mittels Spirometrie und Bodyplethysmographie zum Ausschluss von Lungenfunktionsstörungen.

2.3.2 Gesunde Probanden

Es wurden insgesamt 16 anamnestisch gesunde Probanden untersucht. Nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurden mittels Spirometrie und Bodyplethysmographie lungenfunktionell relevante Erkrankungen ausgeschlossen.

8 Probanden erhielten innerhalb von 30 Minuten eine Infusion, bestehend aus 1000 ml 0,9 % NaCl-Lösung (Gruppe 2). Weitere 8 Probanden erhielten einen Bolus von 40 mg Furosemid intravenös (Gruppe 3). Anzahl, Alter und Geschlecht der gesunden Probanden sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Tabelle 2: Demographische Daten der gesunden Probanden, Angaben in MW \pm SD.

	NaCl – Gruppe (Gruppe 2)	Furosemid – Gruppe (Gruppe 3)
Anzahl	8	8
Alter (Jahre)	22,5 \pm 1,3	23,6 \pm 1,2
Frauen (Anzahl)	6	6
Männer (Anzahl)	2	2

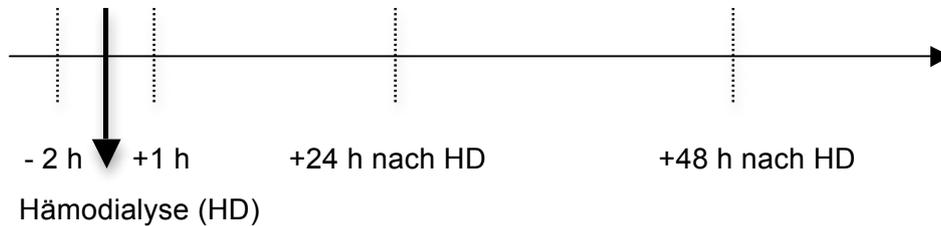
2.4 Studienablauf

2.4.1 Dialysepatienten

Zur Beurteilung des Flüssigkeitshaushalts der 16 Dialysepatienten (Gruppe 1) wurden verschiedene Untersuchungsmethoden in einem zeitlich festgelegten Intervall durchgeführt:

- klinische Untersuchung: Körpergewicht und Blutdruck
- Lungenfunktionstest: Bestimmung der Diffusionskapazität, des pulmonal-kapillären Blutvolumens (V_c) und des Membranfaktors (D_m)
- Sonographie der V. cava inferior und der Lungen (comet-tail Artefakte)
- Bioimpedanzanalyse
- weiteres: kapilläre Blutgasanalyse, Entnahme von Serumproben

Die Untersuchungen erfolgten zu folgenden Messzeitpunkten:



1. Tag 1 0-2 Stunden vor der Hämodialyse
2. Tag 1 0-1 Stunden nach der Hämodialyse
3. Tag 2 ca. 24 Stunden nach der Hämodialyse
4. Tag 3 ca. 48 Stunden nach der Hämodialyse (vor der nächsten HD)

Die dialysierte Flüssigkeitsmenge an Tag 1 wurde protokolliert.

Zu jedem oben genannten Messzeitpunkt erfolgten folgende Untersuchungen:

- Körpergewichtsmessung und Blutdruckmessung am Arm ohne Shunt bzw. arteriovenöse Fistel im Sitzen
- Messung der Diffusionskapazität, des pulmonal-kapillären Blutvolumens (Vc) und des Membranfaktors (Dm)
- Sonographie: Vena cava inferior (Durchmesser und Kollapsneigung) und der Lungen (Überprüfung auf comet-tail Artefakte)
- Bioimpedanzanalyse, wenn möglich (d.h. keine Messung bei Patienten mit implantierten elektronischen Geräten möglich)

Zum Messzeitpunkt 1 und 2 (vor und nach HD) wurden zusätzlich folgende Untersuchungen durchgeführt:

- kapilläre Blutgasanalyse
- Entnahme von Serumproben zur Bestimmung von Albumin, Gesamteiweiß und Natrium, sowie zur Ermittlung der Midkine-Konzentration

2.4.2 Gesunde Probanden mit Flüssigkeitszufuhr

8 anamnestisch gesunde Probanden erhielten 1000 ml 0,9 % Natriumchlorid Infusionslösung intravenös innerhalb von 30 Minuten (Gruppe 2).

Die Untersuchungen erfolgten zu folgenden Messzeitpunkten:



1. Tag 1 0,5 h vor Infusion
2. Tag 1 0,5 h nach Infusion

Zu jedem oben genannten Messzeitpunkt wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

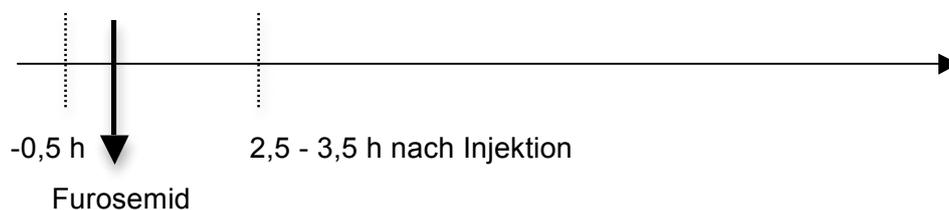
- Körpergewichtsmessung und Blutdruckmessung im Sitzen
- Messung der Diffusionskapazität, des pulmonal-kapillären Blutvolumens (V_c) und des Membranfaktors (D_m)

Zusätzlich wurde zum Messzeitpunkt 1 eine kapilläre Blutgasanalyse durchgeführt.

2.4.3 Gesunde Probanden mit Flüssigkeitsentzug

8 anamnestisch gesunde Probanden erhielten 40 mg Furosemid verdünnt auf 20 ml 0,9 % NaCl intravenös als Bolus (Gruppe 3).

Die Untersuchungen erfolgten zu folgenden Messzeitpunkten:



1. Tag 1 0,5 h vor Injektion
2. Tag 1 2,5 - 3,5 h nach Injektion

Zu jedem oben genannten Messzeitpunkt wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Körpergewichtsmessung und Blutdruckmessung im Sitzen
- Messung der Diffusionskapazität, des pulmonal-kapillären Blutvolumens (V_c) und des Membranfaktors (D_m)

Zusätzlich wurde zum Messzeitpunkt 1 eine kapilläre Blutgasanalyse durchgeführt. Während der Untersuchungen erfolgte keine Flüssigkeitszufuhr.

2.5 Untersuchungsverfahren

2.5.1 Klinische Datenerhebung

Aus den Krankenblättern der Patienten wurden folgende Daten erhoben: Alter, Geschlecht, Körpergröße, Ursachen der terminalen chronischen Niereninsuffizienz (Grunderkrankung), Hämodialyse-Dauer in Monaten, Restdiurese in ml, aktuelle Medikation zum Zeitpunkt der Untersuchungen und Begleiterkrankungen bzw. Komorbiditäten. Anamnestisch wurden folgende Daten der gesunden Probanden eruiert: Alter, Geschlecht und Körpergröße. Das Körpergewicht wurde mit Hilfe einer digitalen Personenwaage (Soehnle, Deutschland) ermittelt. Die Blutdruckmessung erfolgte nicht-invasiv mittels einer aufblasbaren elastischen Manschette (Shygmomanometrisches Messprinzip) am Arm ohne Shunt.

2.5.2 Lungenfunktionstests

Sowohl die Dialysepatienten, als auch die gesunden Probanden wurden vor Studienbeginn mittels Spirometrie und Bodyplethysmographie auf obstruktive und restriktive Ventilationsstörungen untersucht.

Wie oben beschrieben erfolgten nach einem bestimmten zeitlichen Intervall 3 verschiedene Diffusionsmessungen: Single-Breath-Methode, Intra-breath-Methode, NO-Diffusionsmessung [71, 74]. Die lungenfunktionellen Tests wurden mit dem Master-Screen PFT Pro (Viasys / Carefusion, Höchberg, Germany) durchgeführt. Alle Messwerte wurden mit alters-, größen-, gewichts- und geschlechtsspezifischen Referenzwerten verglichen und in % der Sollwerte angegeben. Die Referenzwerte beruhen auf den Untersuchungen der American Thoracic Society und der European Respiratory Society [96, 100, 101, 113, 146]. Die in diesem Arbeitsplatz hinterlegten individuellen Sollwerte für Vc und Dm basieren auf Untersuchungen von Crapo und Crapo [30] und sind auf deren Grundlage teilweise extrapoliert.

2.5.2.1 Bodyplethysmographie und Spirometrie

Die Bodyplethysmographie dient der Bestimmung von Atemwegswiderstand (R) und intrathorakalem Gasvolumen (ITGV) und ermöglicht die Diagnostik komplexer und kombinierter Ventilationsstörungen. Die sitzenden Probanden erhielten zum Verschluss der Nasenöffnung eine Nasenklemme und wurden in einer luftdicht abgeschlossenen Kabine mit einem Mundstück zwischen den Zähnen platziert. Nach kurzer Eingewöhnungszeit und Adaptation unter Ruheatmung an das Gerät wurden Atemschleifen unter spontaner Atmung des Probanden aufgezeichnet. Danach erfolgte die Verschlussdruckmessung. Der Proband musste dabei gegen den Widerstand (bei verschlossenem Atemstrom) ein- und ausatmen. Am Ende erfolgte ein Manöver vollständiger maximaler Expiration und Inspiration.

Die Atemschleife repräsentiert dabei den Alveolardruck und die Atemstromstärke, deren Steigung den spezifischen Atemwegswiderstand (R). Die Bestimmung des intrathorakalen Gasvolumens (ITGV) beruht auf dem Prinzip des Boyle-Mariotte-Gesetzes (Produkt aus Volumen und Druck in geschlossenem Raum konstant). Es kann über die messbare Druckänderung in der Kabine ermittelt werden. Daraus ergibt sich dann unter Abzug des expiratorischen Reservevolumens das Residualvolumen [15, 146].

Bodyplethysmographische Werte [65, 146]:

R_{tot}	Atemwegswiderstand in kPa*s/l
TLC	Totale Lungenkapazität in l
ITGV	Intrathorakales Gasvolumen in l
ITGV % TLC	in %
RV	Residualvolumen in l
RV % TLC	in %

Bei dann geöffneter Kabinentür wurde im Anschluss die Spirometrie durchgeführt. Am Ende kombinierte die Software die Ergebnisse beider Messungen. Die Spirometrie dient der Messung atemabhängiger Volumenschwankungen im zeitlichen Verlauf an der Mundöffnung. Durch den Widerstand eines Pneumotachographen, der zu einem atemflussabhängigen Druckabfall führt, können Fluss-Volumen-Kurven und Volumen-Zeit-Kurven ermittelt werden [15]. Nach Öffnung der Kabinentür wurden mindestens zwei Tiffeneau-Manöver mit zwischenzeitlicher Ruheatmung durchgeführt. Es wurde somit eine maximale Ausatmung, eine zügige vollständige Inspirati-

on und eine anschließende forcierte maximale Expiration gefordert. Die jeweils besten Messungen wurden in die Auswertung einbezogen.

Spirometrische Messwerte [65, 101]:

VC_{IN}	inspiratorische Vitalkapazität in l
FVC	forcierte Vitalkapazität in l
FEV_1	forciertes expiratorisches Volumen in der 1. Sekunde in l
FEV1 % VC	Tiffeneau-Wert in %
PEF	peak-expiratory-flow, max. Atemfluss bei forcierter Expiration in l/s
MEF_{75}	max. expiratorische Atemstromstärke bei 75% der VC in l/s
MEF_{50}	max. expiratorische Atemstromstärke bei 50% der VC in l/s
MEF_{25}	max. expiratorische Atemstromstärke bei 25% der VC in l/s

2.5.2.2 Diffusionskapazität: Single-Breath- und Intra-Breath-Methode

Die Bestimmung der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid erfolgt normalerweise mit der Singe-Breath-Methode. Eine weitere Möglichkeit zur Beurteilung der Diffusionskapazität stellt die Intra-Breath-Methode dar, die keine Atemhaltezeit erfordert und somit auch für weniger kooperative Patienten geeignet scheint [84].

Die Single-Breath-Methode wurde mit einem Gasgemisch bestehend aus 9 % Helium (He), 0,3 % Kohlenmonoxid (CO) und synthetischer Luft durchgeführt. Zunächst wurde der Proband mit Nasenklemme und dem Mundstück zwischen den Zähnen sitzend platziert. Nach der Ruheatmung von 3 - 4 Atemzügen folgte eine maximale Expiration. Dann folgten die Inspiration des Gasgemisches und die Apnoephase bei tiefer Inspiration von 10 Sekunden. Die anschließende Expiration wurde dann für die Gewinnung einer endexpiratorischen Alveolargasprobe genutzt.

Single-Breath spezifische Messwerte [96]:

DLCO-SB	Diffusionskapazität für CO in mmol/min/kPa
VA	Alveolarvolumen in l
KCO-SB	Diffusionskapazität bezogen auf das ventilierte Alveolarvolumen in (DLCO / VA) (mmol/min/kPa)/l, (Transferkoeffizient)

Bei der Intra-Breath-Technik ist kein Atemhaltemanöver erforderlich, daher ermöglicht diese Methode eine genauere Messung der Diffusionskapazität bei chronisch geschwächten oder unter Dyspnoe leidenden Patienten [84, 121, 122]. Die Messungen wurden mit einem Gasgemisch, bestehend aus 0,3 % Methan (CH₄), 0,3 % Kohlenmonoxid (CO) und 0,3 % Acetylene (C₂H₂), durchgeführt.

CH ₄	inert = reaktionsträge
CO	begrenzt durch Dm und Vc
C ₂ H ₂	begrenzt durch den pulmonalen Blutfluss

Der Patient behält die Position der Einatemzug-Methode bei. Nach der tiefen Inspiration des Gasgemisches atmete der Proband nun langsam und gleichmäßig gegen einen Widerstand aus.

Intra-Breath spezifische Messwerte:

DLCO-IB	Diffusionskapazität in mmol/min/kPa
KCO-IB	Transferkoeffizient für CO in (mmol/min/kPa)/l

2.5.2.3 Pulmonal-kapilläres Blutvolumen und Membranfaktor

Die Ermittlung der Stickstoffmonoxid-Diffusionskapazität stellt ein direktes Maß für die Diffusionskapazität der Membran, den sogenannten Membranfaktor (Dm) dar und ermöglicht die Bestimmung des pulmonal-kapillären Blutvolumens (Vc) [133].

$$\frac{1}{DLCO} = \frac{1}{DmCO} + \frac{1}{Vc} \cdot \frac{1}{qCO} \quad \text{oder}$$

$$\frac{1}{DLNO} = \frac{1}{DmNO} + \frac{1}{Vc} \cdot \frac{1}{qNO} \quad \text{oder} \quad \frac{1}{DLNO} = R1 + R2$$

Aufgrund der 1400 x schnelleren Reaktionsgeschwindigkeit von NO mit Hb, ist $1/qNO$ annähernd 0 und somit entfällt R2 [13].

$$\frac{1}{DLNO} = \frac{1}{DmNO} \quad \text{oder} \quad DLNO = DmNO \quad \text{oder} \quad \frac{DLNO}{DmCO} = \frac{DmNO}{DmCO}$$

Unter Berücksichtigung der Löslichkeitsfaktoren (α) für CO und NO erhält man:

$$\frac{DLNO}{DmCO} = 1,97 \quad \text{bzw.} \quad DmCO = \frac{DLNO}{1,97}$$

Folgende Gleichung zeigt die Berechnung des pulmonal-kapillären Blutvolumens:

$$\frac{1}{V_c} = \left(\frac{1}{DLCO} - \frac{1}{DmCO} \right) \cdot qCO$$

Die Messung der DLNO und der sich daraus ergebenden Parameter wurde mit einem Gasgemisch aus 21 % Sauerstoff (O₂), 9,2 % Helium (He), 50 ppm Stickstoffmonoxid (NO) und 0,3 % Kohlenmonoxid (CO) durchgeführt. Der Proband behielt wiederum die Position der zuvor erfolgten Messung bei. Nach 2 bis 3 Atemzügen in Ruhe erfolgte die tiefe Expiration, danach die tiefe Inspiration des Gasgemisches. Nach einer Apnoephase von 4 Sekunden erfolgten die Expiration und die automatische Auswertung der Alveolargasprobe zur Ermittlung der Diffusionskapazität von NO. Dm und Vc wurden dann von der Software berechnet.

Spezifische Messwerte [13]:

Dm	Membranfaktor, alveolokapilläre Membranleitfähigkeit in mmol/min/kPa
Vc	pulmonal-kapilläres Blutvolumen in ml
DLNO	Diffusionskapazität für Stickstoffmonoxid in mmol/min/kPa
KNO (DLNO /VA)	Diffusionskapazität bezogen auf das ventilierte Alveolarvolumen in (mmol/min/kPa)/l

2.5.3 Sonographie

2.5.3.1 Vena cava inferior

Der Vena cava Durchmesser ist abhängig vom Füllungszustand des Gefäßes, von den umgebenden Druckverhältnissen und von der Höhe des betrachteten Segments [89]. Weiterhin hat die Atmung einen großen Einfluss auf den Durchmesser der Vena cava inferior (VCI). Durch die Entspannung des Zwerchfells ist der Durchmesser bei Expiration maximal. Am Ende der Inspiration kommt es dann durch die Ventilwirkung des Diaphragmas zur Verengung, bzw. zum Kollabieren der VCI [26]. Zur Vena-cava-Sonographie wurde das Sonographiegerät (Xario XG, Toshiba) mit einem Abdomenschallkopf von 3,5 MHz verwendet. Der Durchmesser der Vena cava inferior wurde in Rückenlage im subxiphoidalen Winkel im Querschnitt dargestellt. Die Messung des Durchmessers in mm erfolgte in ruhiger Expiration. Weiterhin wurde auf eine Kollapsneigung während der Inspiration getestet. Ein Orientierungspunkt war dabei das Ligamentum venae cavae, da sich die Kontaktstelle zwischen

Gefäß und Ligament als ein echoreiches Band abbildet. Dieser Orientierungspunkt konnte allerdings nicht bei allen Patienten dargestellt werden. Die Beurteilung erfolgte semiquantitativ nach folgendem Schema: vollständig (kollabiert mehr als 50 % des Ausgangsdurchmessers) oder unvollständig (kollabiert weniger als 50 % des Ausgangsdurchmessers).

2.5.3.2 Comet-tail Artefakte der Lungen

Die Thoraxsonographie diente der Detektion von sogenannten comet-tail Artefakten der Lungen. Diese sogenannten Kometenschweif-Artefakte, auch bezeichnet als B-Linien, erscheinen als eine Säule von Echos und weisen auf eine Auffächerung der Lungenoberfläche hin. Diese Auffächerung entsteht durch ödematöse Interlobulärsepten [43, 77]. Diese nicht-invasive Diagnostik ermöglichte somit den Nachweis eines interstitiellen Lungenödems [5, 48]. Zur Überprüfung der Patienten auf das Vorhandensein dieser Artefakte wurde das Sonographiegerät (Xario XG, Toshiba) mit einem hochfrequenten Linearschallkopf von 7,5 MHz verwendet. Es wurden beidseits auf Höhe der Linea scapularis die basalen Lungenabschnitte untersucht. Die Patienten befanden sich in sitzender Position. Die Auswertung erfolgte nach folgendem Schema: 1 = stark ausgeprägt (mehr als 5 B-Linien pro Interkostalraum), 2 = gering ausgeprägt (3-5 B-Linien pro Interkostalraum), 3 = kein Artefakt (weniger als 3 B-Linien).

2.5.4 Bioimpedanzanalyse

2.5.4.1 Methodik

Die Bioimpedanzanalyse (BIA) ist eine nicht-invasive, schmerzlose und kostengünstige Methode zu Bestimmung der Körperzusammensetzung unter Nutzung der elektrischen Eigenschaften des Körpers. Grundlage dafür ist, dass die verschiedenen Bestandteile des menschlichen Körpers den Strom unterschiedlich gut leiten. Bei der BIA wird ein schwacher Wechselstrom von 50 kHz über 4 Hautelektroden durch den gesamten Körper mittels im Körperwasser gelöster Elektrolyte geleitet [104]. Es werden der Gesamtwiderstand, die sogenannte Impedanz, und die Phasenverschiebung gemessen. Die Impedanz setzt sich zusammen aus dem Widerstand des elektrolythaltigen Körperwassers (Resistance) und dem Widerstand der Körperzelle (Reactance). Aus den Messwerten Resistance und Reactance wird das

gesamte Körperwasser TBW (total body water) anhand von validierten Formeln berechnet. Die Messung des Phasenwinkels ermöglicht die Bestimmung der Bestandteile der fettfreien Masse (LTM): Extrazellulärmasse (ECM) und Körperzellmasse (BCM) [51, 104]. Grundlage für die BIA ist die Einteilung der Körperzusammensetzung in Kompartimente (Abb. 5).

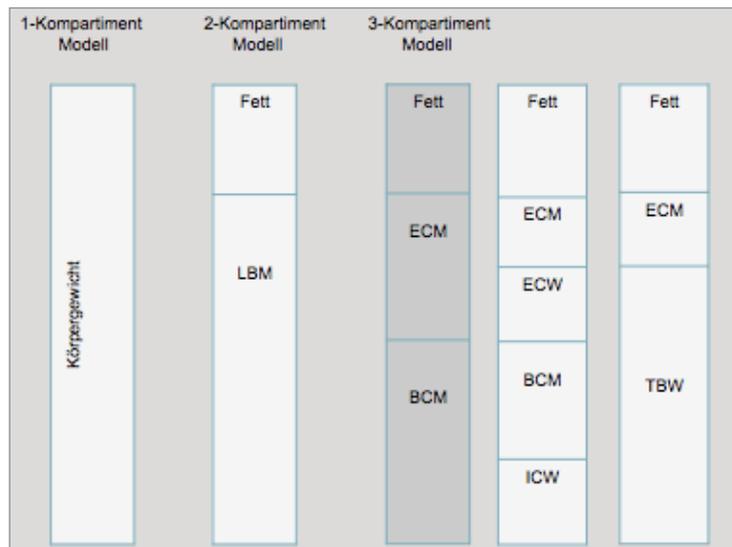


Abb. 5: Einteilung der Körperzusammensetzung in Kompartimente

Das Körpergewicht entspricht dem Ein-Kompartiment-Modell. Die Unterteilung der Körperzusammensetzung in Fettmasse und Magermasse (LBM) stellt das Zwei-Kompartiment-Modell dar. Die Bioimpedanzanalyse ermöglicht die Bestandteile des 3-Kompartiment-Modells: Körperfett, Extrazellulärmasse (ECM) und Körperzellmasse (BCM) [67].

Das Gesamtkörperwasser TBW setzt sich zusammen aus ca. 33% extrazellulärem Wasser ECW (Plasma, Lymphe, interstitiell, transzellulär) und ca. 66% intrazellulärem Wasser ICW. Determiniert wird die Menge des Körperwassers in erster Linie über die Körperzellmasse BCM [42, 104].

2.5.4.2 Durchführung und Größen

Für die Messung wurde das Bioimpedanz-Analysegerät „BodyScout“ der Firma Fresenius Kabi Deutschland verwendet. Die Messung erfolgte in körperlicher Ruhe, in flacher Rückenlage auf einer elektrisch isolierten Liege. Die 4 Klebelektroden wurden nach folgendem Schema auf der Haut aufgeklebt: An der Dorsalseite der Hand wurde die erste Stromelektrode (rot) über dem distalen Ende des Os metacarpale III und die Messelektrode (blau) über dem proximalen Handgelenk zwischen den dista-

len Enden des Processus styloides radii und dem Caput ulnae angebracht. An der Dorsalseite des Fußes der gleichen Körperhälfte wurde die zweite Stromelektrode (rot) über dem distalen Ende des Os metatarsale III und die zweite Messelektrode (blau) zwischen medialem und lateralem Malleolus platziert (Abb.6).



Abb. 6: Schematische Darstellung der Handhabung eines BIA-Messgeräts

Platzierung der 4 Klebeelektroden (distal: rot; proximal: blau) an der Körperhälfte ohne Shunt bzw. arteriovenöse Fistel [73].

Nach Eingabe von Geschlecht, Körpergewicht und Körpergröße konnten innerhalb von 20-30 Sekunden die Ergebnisse der digitalen Anzeige entnommen werden.

Gemessene Größen [42]:

R_50kHz	Resistance	Wasserwiderstand in Ohm
X_50kHz	Reactance	Zellwiderstand in Ohm
P_50kHz	Phasenwinkel	in °

Berechnete Größen [42]:

BCM	Body Cell Mass	Körperzellmasse in kg
FFM	Fat Free Mass	Fettfreies Körpergewebe in kg
Fat		Fett in kg
ECW/BCM		in l/kg
TBW	Total Body Water	Gesamtkörperwasser in l
ICW	Intra Cellular Water	Intrazelluläres Wasser in l
ECW	Extra Cellular Water	Extrazelluläres Wasser in l
LTM	Lean Tissue Mass	Magermasse
BMI	Body Mass Index	in kg/m ²

2.5.5 Kapilläre Blutgasanalyse

Die kapilläre Blutgasanalyse erfolgte in Ruhe aus dem Ohrläppchen des Probanden. 10 Minuten zuvor wurde das Ohrläppchen mit Finalgon® hyperämisiert, um die Blutgewinnungszeit möglichst kurz zu halten. Nach der Entnahme einer Kapillare Blut, erfolgte die Blutuntersuchung durch das Analysegerät ABL 725, Radiometer Kopenhagen.

Folgende Messwerte wurden ermittelt:

pH	pH-Wert	
PO ₂	Sauerstoffpartialdruck	mmHg
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck	mmHg
HCO ₃ ⁻	Bikarbonat	mmol/l
BE	Basenüberschuss	mmol/l
sO ₂	Sauerstoffsättigung	%
Hb	Hämoglobin	mmol/l

2.5.6 Serumproben

Die Entnahme von Serumproben erfolgte bei allen Dialysepatienten direkt vor und unmittelbar nach der Dialyse. Die ersten zwei Serumproben wurden kurz nach der Punktion des Shunts über die Punktionskanüle abgenommen, die weiteren zwei Serumproben kurz vor Entfernung der Punktionskanülen nach Dialyse. Die Entnahme erfolgte durch eine Dialyseschwester. Die Röhrchen wurden eindeutig mit der Probandenidentifikation gekennzeichnet.

2.5.6.1 Albumin, Gesamteiweiß und Natrium

Jeweils ein Röhrchen von der Entnahme vor und unmittelbar nach der Dialyse wurde vom Labor analysiert, folgende Parameter wurden ermittelt: Albumin, Natrium und Gesamteiweiß .

2.5.6.2 Midkine

Zur Ermittlung der Midkine-Konzentration wurden vor und nach Dialyse die Serumproben jedes Dialysepatienten zunächst zentrifugiert und bei -80°C tiefgefroren. Die

Bestimmung der Midkine (MK) erfolgte mittels eines ELISA-Testverfahrens (Human Midkine ELISA Development Kit, PeproTech, Hamburg, Deutschland). Grundlage hierfür ist die enzymvermittelte Reaktion, die dem Nachweis der Wechselwirkung zwischen Antigen (MK) und Antikörper dient. Dabei bindet das zu bestimmende Ag in der Probe (MK) an einen anti-human MK-Antikörper, hergestellt aus Kaninchen. Ein zweiter enzymgebundener (biotinylierter) anti-human MK-Antikörper wird hinzugegeben, der ebenso an das Antigen (MK) bindet. Nach Zugabe des Enzymkonjugats (Avidin-HRP (horseradish peroxidase)) und des Substrats (Diammonium-2,2'-azino-di-(3-ethylbenzthiazolin-6-sulfonsäure) - ABTS) wird die Enzymreaktion gestartet. Das Reaktionsprodukt bzw. die dabei entstehende Farbentwicklung wurde dann mittels eines Multiplattenlesers bei einer Wellenlänge von 405 nm und einer Wellenlängenkorrektur bei 650 nm photometrisch gemessen [114].

2.6 Datenverarbeitung und Statistik.

Die Erfassung und statistische Untersuchung der pseudonymisierten Daten erfolgte durch die Promovendin. Für die Datenerfassung wurde das Tabellenkalkulationsprogramm Excel 12.2.6 verwendet. Auswertungen und Berechnungen sowie das Erstellen von Grafiken wurden mit GraphPad Prism 5.0 durchgeführt.

Die Ergebnisse der Messdaten in Tabellenform werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. In den Grafiken werden die Ergebnisse als Median mit 25 %- und 75 %-Perzentilen (Q1; Q3) dargestellt. Die Untersuchung auf einen signifikanten Unterschied der einzelnen Parameter zwischen den Messzeitpunkten erfolgte mittels Varianzanalyse (ANOVA) sowie dem parametrischen t-Test für gepaarte Stichproben. Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson diente der Überprüfung auf einen Zusammenhang zwischen den Messwerten zweier Methoden.

Aufgrund der geringen Fallzahl und der verschiedenen Fragestellungen wurden die Ergebnisse explorativ interpretiert. Ein signifikantes Ergebnis zeigte einen Hinweis auf einen Unterschied, jedoch keinen statistischen Beweis. Als Nullhypothese wurde formuliert, dass es zu keiner Änderung des pulmonal-kapillären Blutvolumens (V_c) abhängig vom Hydratationszustand kommt. Eine Änderung des pulmonal-kapillären Blutvolumens (V_c) galt als Alternativhypothese. Bei einem signifikanten Testergebnis ($p < 0,05$) wurde die Alternativhypothese angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Klinische Daten

3.1.1 Körpergewicht

In der Gruppe der Dialysepatienten (Gruppe 1) wurde das Körpergewicht unmittelbar vor und nach der Hämodialyse (HD), sowie nach 24 Stunden und 48 Stunden nach HD gemessen. Im Durchschnitt hatten die Patienten ein Gewicht von $79,81 \pm 17,40$ kg vor Dialyse und $77,59 \pm 17,35$ kg nach Dialyse. Die Gewichtsabnahme lag durchschnittlich bei $2,21 \pm 0,96$ kg (Tabelle 3). Das Körpergewicht zeigte eine Abnahme im Median um 3,10 % (-3,58 %; -1,63 %) nach Dialyse. 24 h nach Dialyse betrug das durchschnittliche Gewicht $78,38 \pm 17,31$ kg und 48 h später am Tag vor der nächsten Dialyse $79,41 \pm 17,38$ kg.

Tabelle 3: Befunde von Körpergewicht und Blutdruck, Angaben der Werte als MW \pm SD in kg und mmHg.

	Hämodialyse (Gruppe 1)			1000 ml NaCl (Gruppe 2)			40 mg Furosemid (Gruppe 3)		
	vor	nach	p	vor	nach	p	vor	nach	p
KG (kg)	79,8 \pm 17,4	77,6 \pm 17,4	< 0,001	59,9 \pm 7,6	61,0 \pm 7,6	< 0,001	65,3 \pm 10,6	63,2 \pm 10,3	< 0,001
syst. BD (mmHg)	143,9 \pm 22,8	126,9 \pm 21,1	< 0,001	113,1 \pm 9,6	111,9 \pm 13,4	ns	126,4 \pm 6,6	119,4 \pm 6,8	ns
diast. BD (mmHg)	81,6 \pm 17,2	71,75 \pm 11,72	< 0,05	73,8 \pm 5,2	72,5 \pm 8,5	ns	81,9 \pm 9,9	82,6 \pm 4,4	ns

Das Körpergewicht und der systolische sowie diastolische Blutdruck wurden in 3 Gruppen gemessen: Gruppe 1: Dialysepatienten (n = 16) vor und nach Hämodialyse (HD); Gruppe 2: gesunde Probanden (n = 8) vor und nach 1000 ml NaCl i. v.; Gruppe 3: gesunde Probanden (n = 8) vor und nach 40 mg Furosemid i. v..

In der Gruppe 2 betrug das Körpergewicht $59,94 \pm 7,57$ kg vor und $61,00 \pm 7,59$ kg nach Flüssigkeitssubstitution von 1000 ml 0,9 % NaCl-Infusion. Die gesunden Probanden nahmen durchschnittlich ein $1,06 \pm 0,18$ kg zu (Tabelle 3). Das entspricht einer Zunahme des Körpergewichts im Median um 1,75 % (1,49 %; 1,99 %).

Der Flüssigkeitsentzug durch 40 mg Furosemid in Gruppe 3 verursachte eine Reduktion des Körpergewichts von $65,34 \pm 10,63$ kg auf $63,16 \pm 10,31$ kg. Damit konnte eine Gewichtsabnahme von durchschnittlich $2,18 \pm 0,60$ kg bzw. im Median um 3,50 % (-3,77 %; -2,76 %) erreicht werden.

Abbildung 7 zeigt die signifikanten Änderungen ($p < 0,001$) der relativen Veränderung des Körpergewichts sowohl der Dialysepatienten als auch der gesunden Probanden nach NaCl-Infusion bzw. Furosemid-Injektion. Im Verhältnis zum Ausgangsgewicht konnte durch das Diuretikum in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Dialyse eine stärkere Abnahme des Körpergewichts erzielt werden.

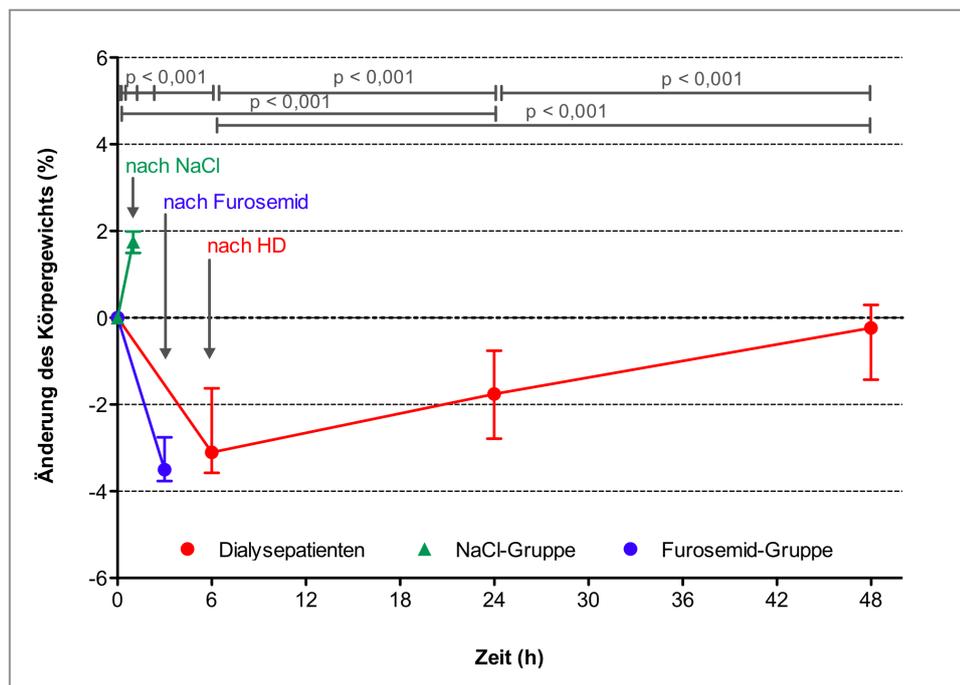


Abb. 7: Änderung des Körpergewichts der Dialysepatienten und der Kontrollgruppen

Die Änderungen des Körpergewichts (%) wurden in drei Gruppen bestimmt:

Gruppe 1 (rot): Dialysepatienten ($n = 16$) nach Hämodialyse (HD), 24 h und 48 h nach HD;

Gruppe 2 (grün): gesunde Probanden mit 1000 ml 0,9 % NaCl i. v. ($n = 8$) nach 1 Stunde;

Gruppe 3 (blau): gesunde Probanden mit 40 mg Furosemid i. v. ($n = 8$) nach 3 Stunden;

Angabe der Werte als Median (Q1; Q3); gepaarter t-Test.

3.1.2 Blutdruck

Der Blutdruck der Dialysepatienten lag vor der Dialyse durchschnittlich bei systolisch $143,9 \pm 22,82$ mmHg zu diastolisch $81,63 \pm 17,22$ mmHg und nach der Hämodialyse bei systolisch $126,9 \pm 21,10$ mmHg zu diastolisch $71,75 \pm 11,72$ mmHg. Es konnte sowohl für die Änderung des systolischen ($p < 0,01$) als auch des diastolischen Blutdrucks ($p < 0,05$) eine statistisch signifikante Änderung nach Hämodialyse ermittelt werden (Tabelle 3). Die Änderung des Blutdrucks zeigte innerhalb der ersten 24 Stunden nach Dialyse ebenso signifikante Ergebnisse. Vom Messzeitpunkt 3 (24 h nach HD) bis zum Messzeitpunkt 4 (48 h nach HD) konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede gezeigt werden (Abb. 8).

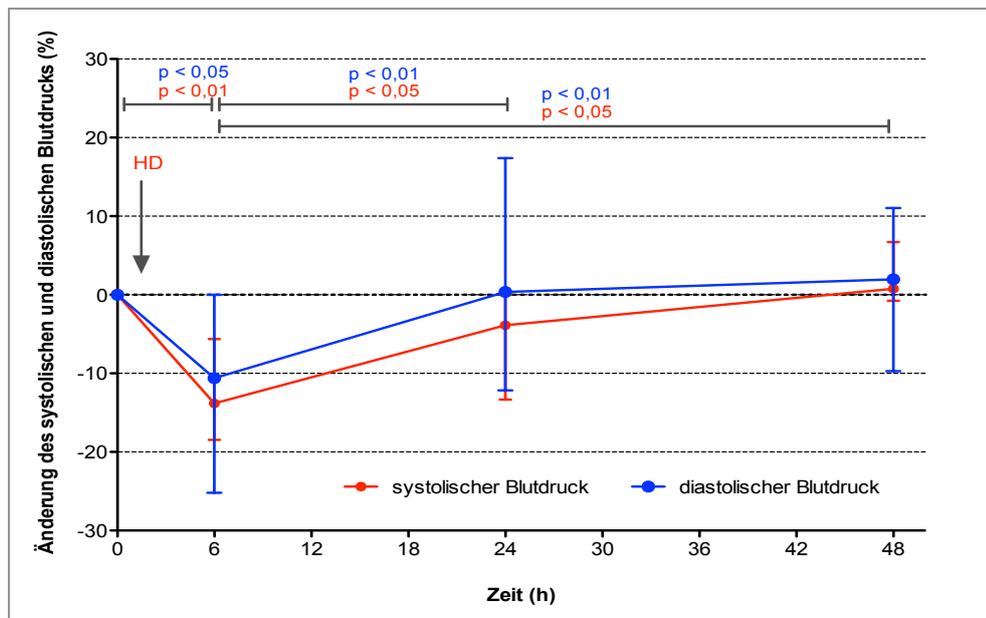


Abb. 8: Änderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks der Dialysepatienten zu 3 Messzeitpunkten: nach Hämodialyse (HD), 24 h und 48 h nach HD; Angabe der Werte als Median (Q1; Q3); gepaarter t-Test.

Im Gegensatz zu den Dialysepatienten zeigte der Blutdruck der gesunden Probanden (Gruppe 2 und 3) sowohl nach 1000 ml 0,9 % Natriumchlorid-Lösung als auch nach Flüssigkeitsentzug von durchschnittlich 2200 ml durch 40 mg Furosemid intravenös keine klinisch relevanten oder statistisch signifikanten Veränderungen (Tabelle 3).

3.2 Lungenfunktionstests

3.2.1 Bodyplethysmographie und Spirometrie

Die Bodyplethysmographie und Spirometrie wurden sowohl bei den Dialysepatienten als auch bei den gesunden Probanden einmalig vor Beginn der Messungen als Voruntersuchung durchgeführt. Die Ergebnisse in % der Sollwerte sind in Tabelle 4 aufgeführt. Eine leichte restriktive Lungenfunktionsstörung mit $VC < 80\%$ und $TLC < 80\%$ zeigten 3 der Dialysepatienten. Eine leichte obstruktive Störung mit $FEV1/VC < 70\%$, und $FEV1 < 80\%$ war bei einem Patient erkennbar [113].

Tabelle 4: Befunde der Bodyplethysmographie und Spirometrie, Angabe der Werte als MW \pm SD und in % der Sollwerte.

	Dialysepatienten vor HD	gesunde Probanden vor NaCl bzw. Furosemid
VC_{IN} (%)	91,20 \pm 22,81	99,36 \pm 6,29
FVC (%)	93,01 \pm 23,92	98,00 \pm 6,39
FEV1 (%)	93,97 \pm 22,61	100,20 \pm 8,52
MEF_{50} (%)	83,25 \pm 28,24	98,82 \pm 23,44
R_{AW} (%)	88,69 \pm 33,17	91,76 \pm 24,17
TLC (%)	95,41 \pm 20,82	107,60 \pm 6,47

Als Voruntersuchung wurden die Bodyplethysmographie und die Spirometrie bei den Dialysepatienten (Gruppe 1, n = 16) und bei den gesunden Probanden (Gruppe 2 und 3, n = 16) durchgeführt: VC_{IN} = inspiratorische Vitalkapazität, FVC = Forcierte Vitalkapazität, FEV1 = Forcierte Einsekundenkapazität, MEF_{50} = maximale expiratorische Atemstromstärke bei 50% der VC, R_{AW} = Atemwegswiderstand, TLC = Totale Lungenkapazität.

3.2.2 Diffusionskapazität

Die Hälfte aller Dialysepatienten (n = 8) zeigten vor der HD eine reduzierte Diffusionskapazität ($DLCO-SB < 80\%$ der Norm). Die DLCO zeigte sowohl mittels Single-Breath-, als auch mittels Intra-Breath-Methode keine statistisch signifikante Änderung im zeitlichen Verlauf der Messungen der Dialysepatienten (Tabelle 5, Abb. 9).

Tabelle 5: Befunde der Diffusionskapazität (DLCO), Angaben der Werte als MW \pm SD in % der Sollwerte (SW).

	Hämodialyse (Gruppe 1)			1000 ml NaCl (Gruppe 2)			40 mg Furosemid (Gruppe 3)		
	vor	nach	p	vor	nach	p	vor	nach	p
DLCO-SB (% SW)	80,45 \pm 19,00	74,96 \pm 23,38	ns	89,39 \pm 12,22	90,55 \pm 11,32	ns	93,75 \pm 5,28	87,99 \pm 7,97	ns
DLCO-IB (% SW)	111,7 \pm 24,17	108,7 \pm 30,14	ns	116,0 \pm 10,14	116,2 \pm 10,53	ns	118,3 \pm 7,27	113,3 \pm 8,26	< 0,05

Die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) wurde mittels Single-Breath (SB) und Intra-breath (IB) – Technik in 3 Gruppen gemessen: Gruppe 1: Dialysepatienten (n = 16) vor und nach Hämodialyse (HD); Gruppe 2: gesunde Probanden (n = 8) vor und nach 1000 ml NaCl i. v.; Gruppe 3: gesunde Probanden (n = 8) vor und nach 40 mg Furosemid i. v.; gepaarter t-Test.

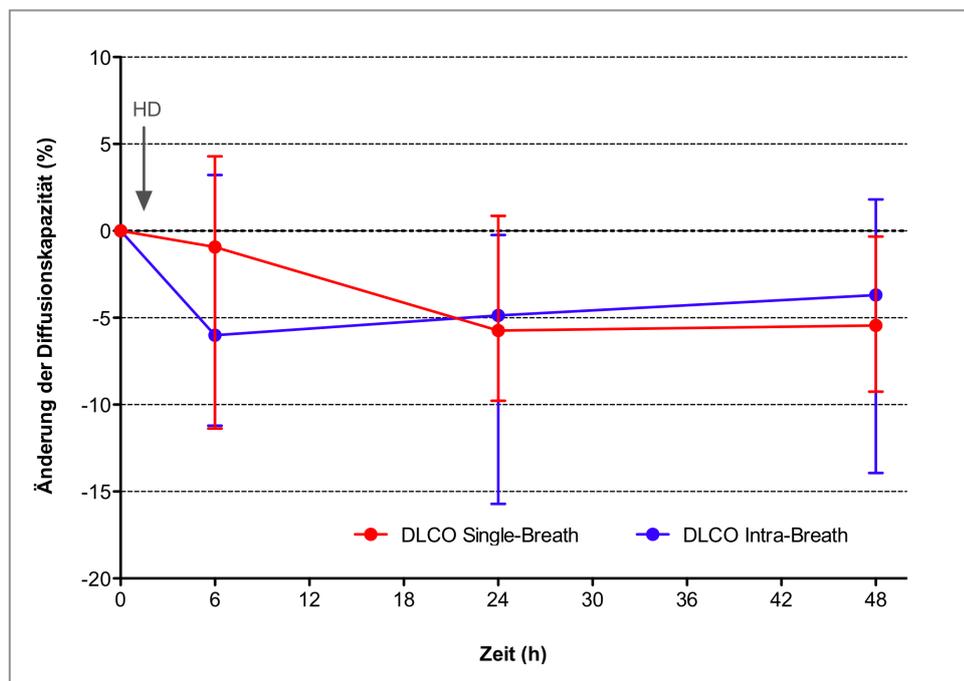


Abb. 9: Änderung der Diffusionskapazität der Dialysepatienten

Änderung der DLCO der Dialysepatienten (Gruppe 1) (n = 16) mittels zweier verschiedener Methoden (Single-Breath und Intra-Breath) nach Hämodialyse (HD), 24 h und 48 h nach HD; Angabe der Werte als Median (Q1; Q3); keine statistisch signifikanten Änderungen, ANOVA.

Die gesunden Probanden mit 1000 ml Flüssigkeitszufuhr (Gruppe 2) zeigten keine statistisch signifikante Änderung der DLCO. Allerdings konnte bei den gesunden Probanden mit Flüssigkeitsentzug durch Furosemid-Injektion (Gruppe 3) eine signifikante Abnahme der DLCO-IB ($p < 0,05$) festgestellt werden (Tabelle 5).

Zum Vergleich beider Methoden der Diffusionsmessung erfolgte der Test auf Korrelation nach Pearson. Es besteht ein signifikanter jedoch nur geringer Zusammenhang zwischen den Absolutwerten der Single-Breath- und der Intra-Breath-Methode bei den Dialysepatienten ($p < 0,001$; $r = 0,59$). Ein engerer Zusammenhang zwischen den Absolutwerten beider Methoden zeigte sich bei den gesunden Probanden (Gruppe 2 und 3) (Pearson-Korrelationstest: $p < 0,0001$; $r = 0,86$).

3.2.3 Pulmonal-kapilläres Blutvolumen und Membranfaktor

Das mittels der NO-Diffusionsmessung ermittelte pulmonal-kapilläre Blutvolumen (V_c) der Dialysepatienten lag vor HD durchschnittlich bei 48,92 ml entsprechend $63,18 \pm 15,64$ % des Sollwertes (SW) und nach Dialyse bei 43,2 ml bzw. $56,24 \pm 14,34$ % des SW (Tabelle 6). Das pulmonal-kapilläre Blutvolumen war bei 13 von 16 Dialysepatienten bereits vor HD erniedrigt (< 80 % des SW).

Die Dialysepatienten zeigten nach HD (durchschnittlicher Flüssigkeitsverlust 2681 ml) eine signifikante Abnahme des V_c im Median von 7,7 % (-19,13 %; -1,5 %) des Sollwertes ($p < 0,01$), im Durchschnitt entsprechend $5,4 \pm 7,1$ ml. Das pulmonal-kapilläre Blutvolumen 24 h und 48 h nach HD zeigte zwar einen Anstieg, allerdings erreichten die Werte zum Zeitpunkt 48 h nach Dialyse nicht die Ausgangswerte entsprechend vor der Hämodialyse (Abb. 10 und 11).

Wie in Abbildung 10 zu sehen, gab es inter-individuelle Unterschiede. Auch eine Zunahme des pulmonal-kapillären Blutvolumens war bei 2 der Dialysepatienten zu beobachten. Dialysepatienten mit einer Abnahme des pulmonal-kapillären Blutvolumens von mehr als 10 % nach HD ($n = 6$), zeigten einen Anstieg von V_c 24 Stunden nach HD. Die Änderung des pulmonal-kapillären Blutvolumens war bei den meisten Patienten allerdings unvorhersehbar.

Tabelle 6: Befunde des pulmonal-kapillären Blutvolumens (Vc) und des Membranfaktors (Dm), Angaben der Werte als MW \pm SD, in % der Sollwerte (SW).

	Hämodialyse (Gruppe 1)			1000 ml NaCl (Gruppe 2)			40 mg Furosemid (Gruppe 3)		
	vor	nach	p	vor	nach	p	vor	nach	p
Vc (% SW)	63,18 \pm 15,64	56,24 \pm 14,34	< 0,01	80,29 \pm 17,35	78,31 \pm 19,00	ns	82,20 \pm 6,61	73,71 \pm 2,86	< 0,01
Dm (% SW)	98,70 \pm 22,70	99,28 \pm 23,81	ns	125,2 \pm 11,50	15,40 \pm 12,83	ns	127,10 \pm 13,55	122,7 \pm 15,29	< 0,05

Das pulmonal-kapilläre Blutvolumen (Vc) und der Membranfaktor (Dm) wurden in drei Gruppen gemessen: Gruppe 1: Dialysepatienten (n=16) vor und nach Hämodialyse (HD); Gruppe 2: gesunde Probanden (n=8) vor und nach 1000 ml NaCl i. v.; Gruppe 3: gesunde Probanden (n=8) vor und nach 40 mg Furosemid i. v..

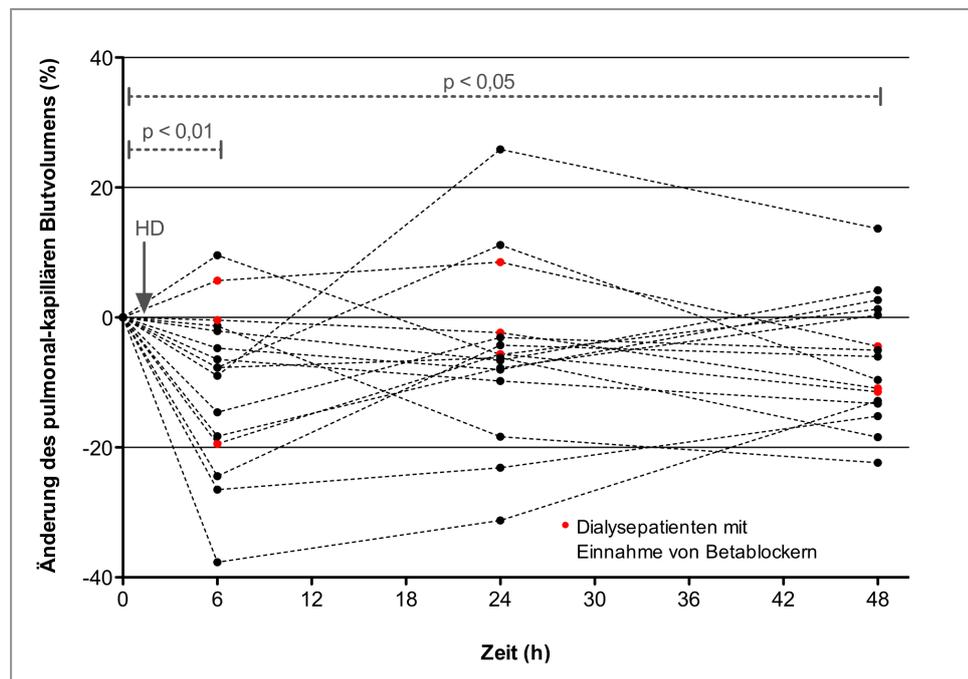


Abb. 10: Änderung des pulmonal-kapillären Blutvolumens der Dialysepatienten (Gruppe 1, n = 16): nach Hämodialyse (HD), 24 h und 48 h nach HD. Die Ergebnisse jeweils des gleichen Dialysepatienten sind verbunden. Dialysepatienten mit der Einnahme von Betablockern sind rot markiert; gepaarter t-Test.

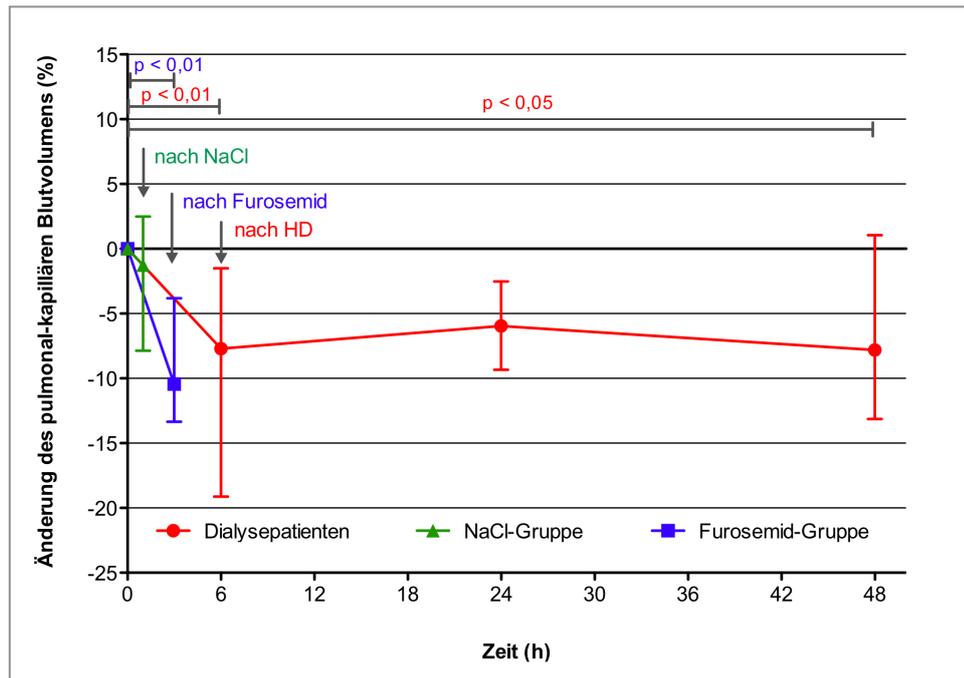


Abb. 11: Änderung des pulmonal-kapillären Blutvolumens aller Gruppen im Vergleich

Die Änderungen des pulmonal-kapillären Blutvolumens (V_c) wurden in drei Gruppen bestimmt: Gruppe 1: Dialysepatienten ($n = 16$) nach Hämodialyse (HD), 24 h und 48 h nach HD; Gruppe 2: gesunde Probanden mit 1000 ml NaCl i.v. ($n = 8$) nach 1 Stunde; Gruppe 3: gesunde Probanden mit 40 mg Furosemid i. v. ($n = 8$) nach 3 Stunden; Angabe der Werte als Median (Q1; Q3); gepaarter t-Test.

Hinsichtlich des ebenso ermittelten Membranfaktors (D_m) der Dialysepatienten konnte zwar bei Betrachtung aller Messzeitpunkte eine signifikante Änderung ($p < 0,05$) festgestellt werden, allerdings zeigte sich diese nur zwischen Messzeitpunkt 1 (vor HD) und Messzeitpunkt 4 (48 h nach HD). Insgesamt betrachtet, erscheint die Membrankapazität der Dialysepatienten (Gruppe 1) im Verlauf eher konstant.

Das pulmonal-kapilläre Blutvolumen und die Membrankapazität der gesunden Probanden mit Applikation von 1000 ml NaCl i.v. (Gruppe 2) zeigten keine Änderung nach Flüssigkeitszufuhr. Es konnte lediglich in der Gruppe 3 (40mg Furosemid i. v.) eine signifikante Abnahme des pulmonal-kapillären Blutvolumens ($p < 0,001$) beobachtet werden. Auch der Membranfaktor (D_m) nahm nach der Dehydratation der gesunden Probanden signifikant ab ($p < 0,05$) (Tabelle 6, Abb. 11).

Das pulmonal-kapilläre Blutvolumen der Dialysepatienten vor HD unterscheidet sich signifikant von dem der gesunden Probanden vor Infusion beziehungsweise vor

Furosemid-Applikation ($p < 0,01$). Auch bezüglich des Membranfaktors (Dm) besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$).

3.3 Sonographie

3.3.1 Vena cava inferior

Der Durchmesser der Vena cava inferior (VCI) zeigte nach der Dialyse eine statistisch signifikante Abnahme ($12,70 \pm 1,32$ mm vor und $11,76 \pm 1,52$ mm nach HD) ($p < 0,001$) und eine darauffolgende stetige Zunahme bis zum Messzeitpunkt 48 h nach Dialyse ($p < 0,01$). Ein Kollaps der VCI während der Inspiration um mehr als 50 % des Ausgangsdurchmessers konnte bei 37,5 % ($n = 6$) der Patienten vor der Dialyse und bei 62,5 % ($n = 10$) der Patienten nach Dialyse festgestellt werden. Mit zunehmender Zeit nach Hämodialyse und Flüssigkeitsansammlung im Körper nahm die Zahl der Probanden mit Kollaps (mehr als 50 % des Durchmessers) ab, so dass 48 Stunden nach Dialyse nur noch 23 % ($n=3$) der Patienten eine um mehr als 50 % des Durchmessers kollabierende VCI zeigten (Tabelle 7).

Tabelle 7: Befunde des Vena cava inferior Kollaps bei forcierter Inspiration, Anzahl der Befunde in den Kategorien: vollständig (Kollaps > 50 % des Ausgangsdurchmessers), unvollständig (Kollaps < 50 % des Ausgangsdurchmessers) vor und nach Hämodialyse (HD).

Kollaps VCI	vor HD	nach HD	24 h nach HD	48 h nach HD
- vollständig	6	10	6	3
- unvollständig	10	6	10	13

3.3.2 Comet-tail Artefakte der Lungen

Bei der Sonographie der Lungen konnten bei 2 Dialysepatienten vor der Dialyse stark ausgeprägte comet-tail Artefakte, d. h. mehr als 5 sogenannter B-Linien pro Interkostalraum als Zeichen einer interstitiellen Flüssigkeitsansammlung nachgewiesen werden. Nach der Hämodialyse und einem Flüssigkeitsentzug von > 3300 ml war der Artefakt beider Patienten nicht mehr in dieser Form nachweisbar. Abbildung 12 zeigt eines der Sonographiebilder vor HD mit zwei comet-tail Artefakten.

Bei 56,25 % der Dialysepatienten konnte vor Dialyse und bei 62,5 % der Patienten konnte nach Dialyse kein derartiger Artefakt gesehen werden. Der Anteil der Dialysepatienten mit gering ausgeprägten comet-tail Artefakten nahm bis zum Zeitpunkt 48 Stunden nach erneuter Dialyse wieder zu (Tabelle 8).

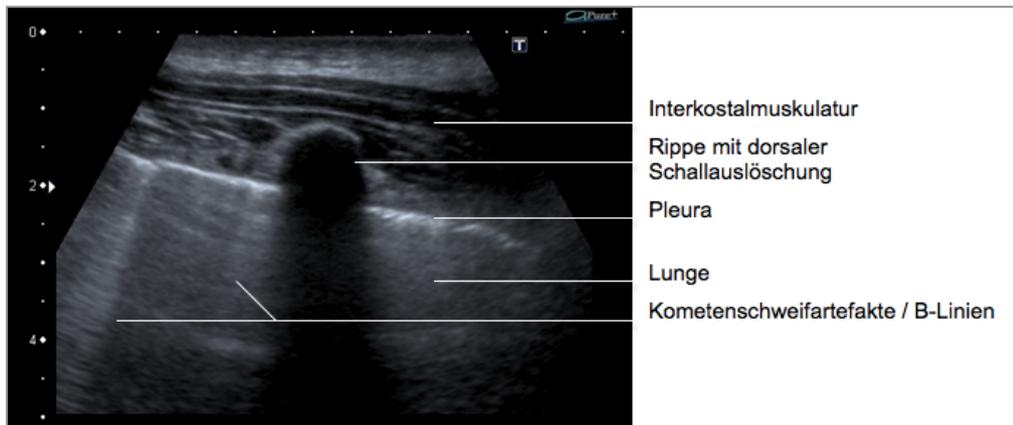


Abb. 12: Comet-tail Artefakte

Thoraxsonographie (7,5 MHz): Detektion zweier comet-tail Artefakte, auch genannt B-Linien, in Form einer echoreichen Säule im Verlauf der Schallausbreitung.

Tabelle 8: Befunde der Lungensonographie, Anzahl der Befunde in den Kategorien: stark ausgeprägt (> 5 B-Linien pro Interkostalraum), gering ausgeprägt (3-5 B-Linien pro Interkostalraum) oder nicht vorhandener comet-tail Artefakt (< 3 B-Linien pro Interkostalraum) vor und nach Hämodialyse (HD).

Comet-tail Artefakte:	vor HD	nach HD	24 h nach HD	48 h nach HD
- stark ausgeprägt	2	0	0	0
- gering ausgeprägt	5	6	7	8
- nicht vorhanden	9	10	9	8

3.4 Bioimpedanzanalyse

Die Bioimpedanzmessung (BIA) konnte nur bei 11 von 16 Dialysepatienten durchgeführt werden, da bei den übrigen 5 Patienten Metallimplantate im Körper eine Kontraindikation darstellten. Die gemessenen Größen der BIA, d. h. Wasserwiderstand (R_50kHz), Zellwiderstand (X_50kHz) und der Phasenwinkel (P_50kHz) zeigten im Verlauf der Messungen signifikante Unterschiede ($p < 0,001$). Hinsichtlich der

berechneten Werte der BIA konnte vor allem die signifikante Änderung des prozentualen Anteils des Extrazellulärwassers (ECW) festgestellt werden. Nach der Dialyse kam es zu einem signifikanten Abfall des ECW im Median um 6,44 % (-11,43 %; -3,05 %). 48 Stunden nach Dialyse konnten fast identische Werte des ECW wie vor dem Flüssigkeitsentzug nachgewiesen werden (Tabelle 9).

Tabelle 9: Befunde der Bioimpedanzanalyse (BIA), Angaben der Werte als MW \pm SD

	vor HD	nach HD	24 h nach HD	48 h nach HD	p
BCM (%)	32,35 \pm 6,20	33,75 \pm 8,17	32,34 \pm 7,66	32,86 \pm 5,98	ns
FFM (%)	70,07 \pm 8,27	69,99 \pm 10,46	69,15 \pm 9,82	70,53 \pm 8,3	ns
Fett (%)	29,94 \pm 8,27	30,03 \pm 10,48	30,86 \pm 9,81	29,49 \pm 8,3	ns
ECW/BCM	0,77 \pm 0,13	0,69 \pm 0,11	0,73 \pm 0,11	0,75 \pm 0,07	< 0,05
TBW (%)	51,35 \pm 5,76	50,72 \pm 7,31	50,39 \pm 6,81	51,65 \pm 5,9	ns
ICW (%)	27,05 \pm 3,44	28,00 \pm 4,36	27,23 \pm 4,13	27,33 \pm 3,3	ns
ECW (%)	24,34 \pm 2,56	22,75 \pm 3,11	23,17 \pm 2,82	24,33 \pm 2,7	< 0,001
LTM (%)	56,23 \pm 10,24	58,44 \pm 13,00	56,37 \pm 12,28	57,02 \pm 9,9	ns
BMI (kg/m ²)	29,69 \pm 5,29	28,55 \pm 5,24	28,65 \pm 5,17	29,02 \pm 5,2	< 0,01
R_50kHz (Ω)	418,1 \pm 52,8	461,5 \pm 55,4	452,1 \pm 52,50	423,0 \pm 49,4	< 0,001
X_50kHz (Ω)	39,16 \pm 4,7	48,62 \pm 6,6	45,23 \pm 4,88	37,40 \pm 42,2	< 0,001
P_50kHz ($^\circ$)	5,39 \pm 0,6	6,04 \pm 0,65	5,74 \pm 0,44	5,42 \pm 0,56	< 0,001

Die Bioimpedanzanalyse (BIA) wurde bei 11 Dialysepatienten durchgeführt. Angabe der Werte in MW \pm SD; BCM = Körperzellmasse, FFM = fettfreies Körpergewebe, ECW = Extrazelluläres Wasser, ICW = Intrazelluläres Wasser, TBW = Gesamtkörperwasser, LTM = Magermasse, BMI = Body Mass Index, R = Wasserwiderstand, X = Zellwiderstand, P = Phasenwinkel; Test: ANOVA.

Abbildung 13 zeigt die Änderung des prozentualen Anteils des ECW im Verlauf. Eine Korrelation zwischen der Änderung des pulmonal-kapillären Blutvolumens und den Parametern der BIA waren nicht nachweisbar.

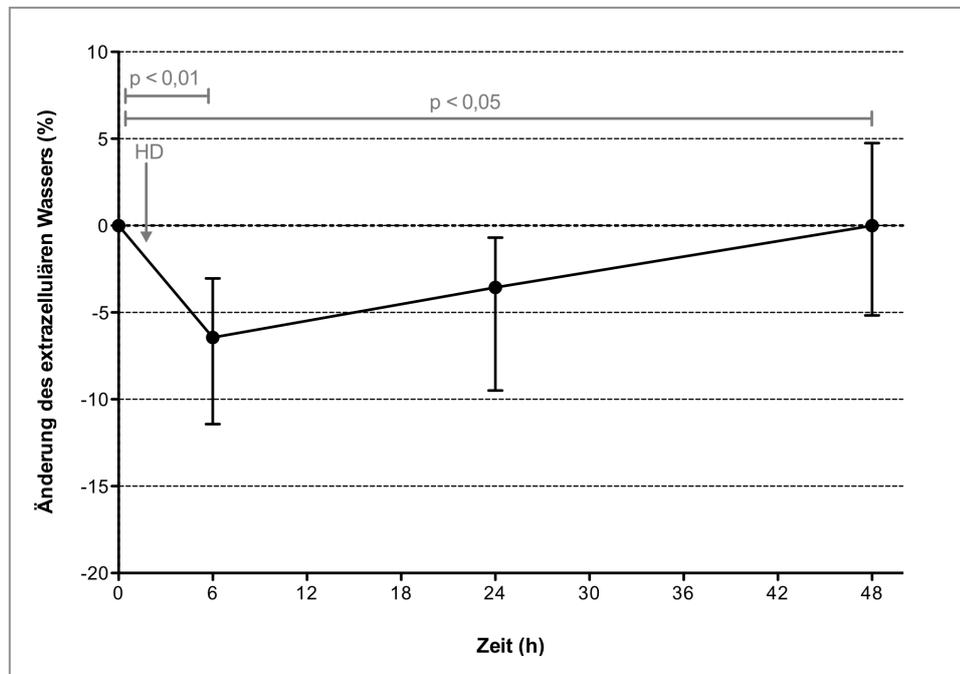


Abb. 13: Änderung des extrazellulären Wassers

Die Änderung des ECW, gemessen mittels Bioimpedanzanalyse bei 11 Dialysepatienten, vor und nach HD sowie 24 h und 48 h nach HD; Angabe der Werte als Median (Q1; Q3), gepaarter t-Test.

3.5 Blutgasanalyse

Eine kapilläre Blutgasanalyse erfolgte vor und nach Hämodialyse in Gruppe 1, dabei konnte für den pH-Wert, das Bicarbonat (HCO_3^-) und den Hb-Wert ein signifikanter Anstieg nach der Dialyse gezeigt werden. Hingegen konnte bezüglich des Sauerstoffpartialdrucks (pO_2) und der Sauerstoffsättigung (sO_2) ein signifikanter Abfall nach der Hämodialyse beobachtet werden. Bei den gesunden Probanden erfolgte die kapilläre Blutgasanalyse lediglich vor NaCl-Infusion (Gruppe 2) bzw. Furosemid-Injektion (Gruppe 3) (Tabelle 10).

Tabelle 10: Befunde der kapillären Blutgasanalyse (BGA), Angaben der Werte als MW \pm SD

	Hämodialyse (Gruppe 1)			gesunde Probanden (Gruppe 2 und 3) vor NaCl / Furosemid
	vor HD	nach HD	p	
pH	7,37 \pm 0,05	7,45 \pm 0,04	< 0,001	7,42 \pm 0,02
pO ₂ (mmHg)	77,92 \pm 9,69	68,70 \pm 9,01	< 0,001	95,57 \pm 12,86
pCO ₂ (mmHg)	37,46 \pm 3,88	37,45 \pm 3,54	ns	35,68 \pm 2,66
HCO ₃ (mmol/l)	22,01 \pm 2,21	26,15 \pm 1,36	< 0,001	23,84 \pm 0,86
sO ₂ (%)	95,50 \pm 1,77	94,59 \pm 2,19	< 0,05	97,87 \pm 1,19
Hb (mmol/l)	8,36 \pm 1,03	9,06 \pm 0,81	< 0,01	8,76 \pm 1,24

Die Werte der BGA wurden bei 16 Dialysepatienten (Gruppe 1) vor und nach Hämodialyse (HD) und bei 16 gesunden Probanden (Gruppe 2 und 3) vor NaCl bzw. Furosemid-Gabe bestimmt.

3.6 Albumin, Gesamteiweiß und Natrium

Bezüglich Gesamteiweiß (69,10 \pm 4,99 g/l vor und 72,11 \pm 6,77 g/l nach HD) und Albumin (40,58 \pm 4,71 g/l vor und 42,84 \pm 5,24 g/l nach HD) konnten signifikante Unterschiede festgestellt werden ($p < 0,05$). Es zeigten sich eine relative Zunahme des Gesamteiweißes im Median um 5,89 % (1,03 %; 8,58 %) und des Albumins um 7,62 % (1,43 %; 11,18 %) nach HD. Die Natriumkonzentration (142,1 \pm 3,48 mmol/l vor und 140,5 \pm 1,68 mmol/l nach HD) änderte sich nach HD nicht signifikant.

3.7 Midkine

Die Midkine-Serumkonzentration der 16 Dialysepatienten lag durchschnittlich bei 5,96 \pm 12,44 ng/ml vor HD und 14,61 \pm 12,95 ng/ml nach HD. Der Anstieg der Serumkonzentration war statistisch signifikant ($p < 0,05$). Die Werte zeigten allerdings eine große Spannweite (Abb.14). Die Midkine-Konzentration stieg bei 5 der 16 Patienten erheblich an. Allerdings unterschieden sich diese nicht von den restlichen Patienten hinsichtlich der gemessenen und anamnestisch erhobenen Parameter. Es

konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Midkine-Konzentration und anderen Parametern festgestellt werden.

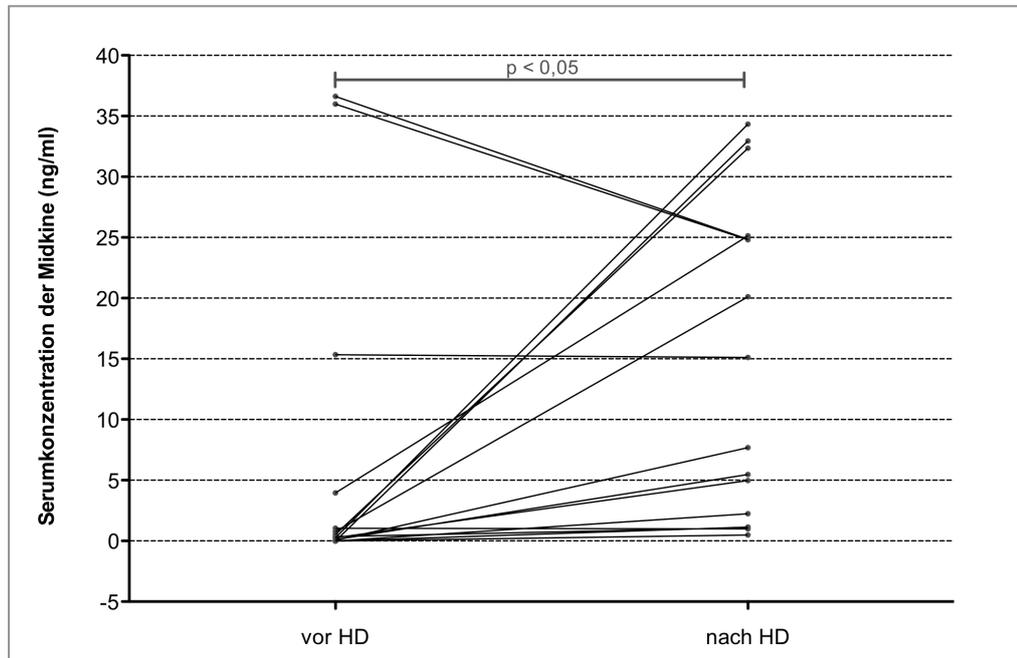


Abb. 14: Serumkonzentration der Midkine

Die Messung der Midkine-Konzentration im Serum erfolgte vor und nach Hämodialyse (HD) (Gruppe 1, n = 16); gepaarter t-Test.

3.8 Pulmonal-kapilläres Blutvolumen und Parameter des Flüssigkeitshaushalts

Hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen dem pulmonal-kapillären Blutvolumen und den klinischen Parametern des Flüssigkeitshaushalts, wie Körpergewicht und Blutdruck, konnte ein statistisch signifikanter positiver Zusammenhang zwischen der Differenz des pulmonal-kapillären Blutvolumens (V_c) (% des Sollwertes) und der relativen Änderung des Körpergewichts nach Hämodialyse (Korrelationstest nach Pearson: $p < 0,01$; $r = 0,63$) nachgewiesen werden (Abb. 15, Tabelle 11).

Je größer die Abnahme des relativen Anteils des Körpergewichts, desto größer war die Differenz des pulmonal-kapillären Blutvolumens. Bei näherer Betrachtung konnte festgestellt werden, dass die Dialysepatienten oberhalb der Korrelationsgeraden

ein statistisch signifikant geringeres pulmonal-kapilläres Blutvolumen (V_c) vor der Dialyse aufwiesen ($p < 0,05$).

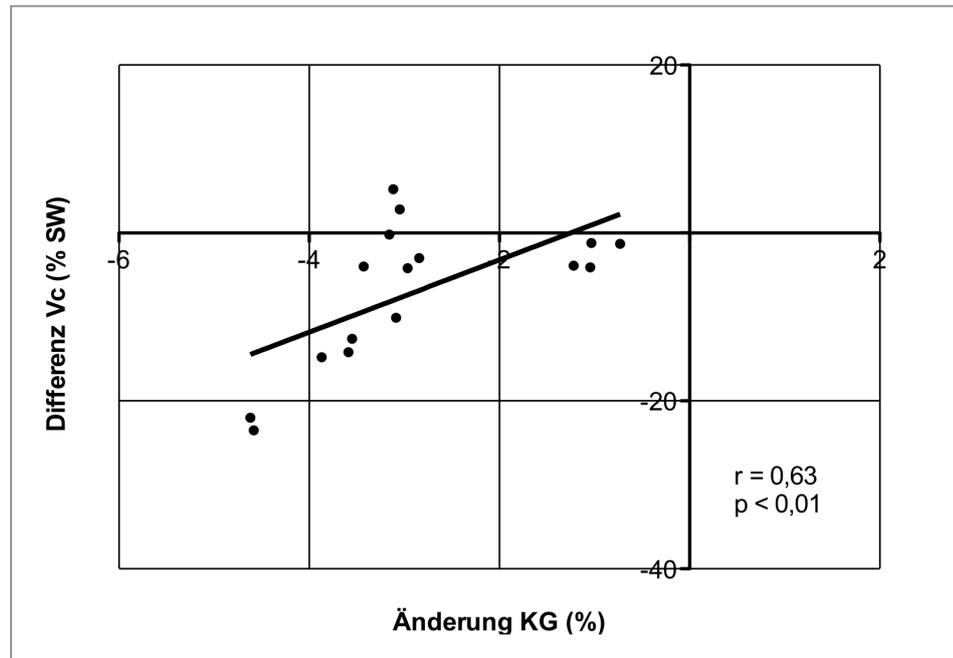


Abb. 15: Zusammenhang zwischen dem pulmonal-kapillärem Blutvolumen und dem Körpergewicht

Die Differenz des pulmonal-kapilläres Blutvolumens (vor / nach HD in % des SW) korreliert mit der Änderung des Körpergewichts (vor / nach HD in %) in Gruppe 1 ($n = 16$); Signifikanz: $p < 0,01$; Korrelation: $r = 0,63$, Test nach Pearson.

Tabelle 11: Zusammenhang zwischen dem pulmonal-kapillärem Blutvolumen und anderen Parametern des Flüssigkeitshaushalts

	Diff V_c nach HD		Diff V_c nach NaCl		Diff V_c nach Furosemid	
	r	p	r	p	r	p
Δ KG	0,63	< 0,01	-0,29	ns	0,24	ns
Δ BD syst.	0,2	ns	-0,25	ns	0,25	ns
Δ BD diast.	0,47	ns	-0,51	ns	0,11	ns

Der Zusammenhang zwischen der Differenz des pulmonal-kapilläres Blutvolumens (Diff V_c) und der Änderung klinischer Parameter (Körpergewicht (Δ KG), systolischer (Δ BD syst.) und diastolischer Blutdruck (Δ BD diast.) wurde in allen drei Gruppen überprüft.

Zwischen der Differenz des pulmonal-kapillären Blutvolumens (V_c) und der Änderung des systolischen oder diastolischen Blutdrucks konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Allerdings zeigten Dialysepatienten mit einer Abnahme des pulmonal-kapillären Blutvolumens von mehr als 10 % nach Hämodialyse durchschnittlich eine größere Abnahme des diastolischen Blutdrucks als Patienten mit einer Zunahme oder einer Abnahme von V_c von weniger als 10 % (Tabelle 12).

Tabelle 12: Änderung des pulmonal-kapillären Blutvolumens und des Blutdrucks bei Dialysepatienten

	Δ BD syst. (mmHg)	Δ BD diast. (mmHg)
$\Delta V_c \downarrow > 10\%$	$-17,01 \pm 17,35$	$-12,10 \pm 18,47$
$\Delta V_c \uparrow$ oder $\downarrow < 10\%$	$-14,20 \pm 16,50$	$-4,20 \pm 8,32$

Angaben der Differenz (in mmHg) der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte der Dialysepatienten mit einer Abnahme des pulmonal-kapillären Blutvolumens (V_c) von mehr als 10% ($n = 10$) im Vergleich zu den Dialysepatienten mit einer Abnahme von V_c von weniger als 10% oder einer Zunahme von V_c ($n = 6$) nach Hämodialyse.

Hinsichtlich der sonographisch ermittelten Kollapsneigung der Vena cava inferior unterscheiden sich Dialysepatienten mit einem unvollständigen Kollaps nicht von den Patienten mit vollständigem Kollaps in Bezug auf die Änderung des pulmonal-kapillären Blutvolumens (Änderung von V_c nach HD: $-6,99 \pm 11,47\%$ (Kollaps $< 50\%$ des VCI-Durchmessers vor HD) vs. $-8,2 \pm 10,56\%$ (Kollaps $> 50\%$ des VCI-Durchmessers vor HD)).

Tabelle 13 zeigt den Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von comet-tail Artefakten vor Hämodialyse und der Änderung des pulmonal-kapillären Blutvolumens. Dialysepatienten mit einer pulmonalen interstitiellen Flüssigkeitsakkumulation (> 3 B-Linien / comet-tail Artefakte pro ICR) vor Dialyse zeigten eine größere Abnahme des pulmonal-kapillären Blutvolumens nach HD ($p < 0,05$). Bei Dialysepatienten mit sonographisch fehlenden Zeichen eines interstitiellen Lungenödems vor Dialyse nahm das pulmonal-kapilläre Blutvolumen hingegen weniger stark ab, allerdings zeigten diese eine größere Abnahme des systolischen Blutdrucks ($p < 0,05$).

Tabelle 13: Ausprägung der comet-tail Artefakte und die Änderung des pulmonal-kapillären Blutvolumens und des Blutdrucks der Dialysepatienten, MW \pm SD.

	comet-tail Artefakte vor HD		p
	vorhanden (>3 B-Linien/ICR) (n=7)	nicht vorhanden (< 3 B-Linien/ICR) (n=9)	
Δ Vc nach HD (%)	-17,13 \pm 11,64	-5,01 \pm 10,85	$<0,05$
Flüssigkeitsentzug (ml)	2986 \pm 456	2444 \pm 1329	ns
Δ syst. BD (mmHg)	-7,7 \pm 18,63	-24,22 \pm 10,44	$<0,05$
Δ diast. BD (mmHg)	-10,29 \pm 18,68	-9,56 \pm 13,01	ns

Dialysepatienten mit comet-tail Artefakten im Vergleich zu Patienten ohne comet-tail Artefakten vor Hämodialyse (HD) in Bezug auf die Änderung des pulmonal-kapillären Blutvolumens (Vc), des systolischen und diastolischen Blutdrucks (BD).

3.9 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Beeinflussung des Flüssigkeitshaushalts führte zu einer statistisch signifikanten Änderung des Körpergewichts sowohl bei den Dialysepatienten (Gruppe 1), als auch bei den Probanden mit Flüssigkeitszufuhr (NaCl-Kontrollgruppe: Gruppe 2) und den Probanden mit Flüssigkeitsentzug (Furosemid-Kontrollgruppe: Gruppe 3) ($p < 0,001$). Eine statistisch signifikante Änderung des Blutdrucks konnte allerdings nur bei den Dialysepatienten festgestellt werden (systolischer Blutdruck: $p < 0,001$, diastolischer Blutdruck: $p < 0,05$).

Der Flüssigkeitsentzug durch Furosemid in der Kontrollgruppe (Gruppe 3) führte ebenso zu einer statistisch signifikanten Abnahme des pulmonal-kapillären Blutvolumens wie in der Gruppe der Dialysepatienten ($p < 0,01$). Der Flüssigkeitsverlust durch Furosemid verursachte dabei eine ähnliche Änderung des Körpergewichts (2,2 \pm 0,6 kg vs. 2,2 \pm 0,9 kg). Ein positiver Zusammenhang zwischen der Änderung des Körpergewichts und der Differenz des pulmonal-kapillären Blutvolumens konnte allerdings nur für die Dialysepatienten nachgewiesen werden ($p < 0,01$; $r = 0,63$).

Dialysepatienten mit dem sonographischen Nachweis pulmonaler interstitieller Flüssigkeit (comet-tail Artefakte / > 3 B-Linien pro ICR) vor Flüssigkeitsentzug zeigten eine signifikant größere Abnahme des pulmonal-kapillären Blutvolumens ($p < 0,05$) und eine signifikant geringere Abnahme des systolischen Blutdrucks ($p < 0,05$).

Der Vena cava inferior Durchmesser, sowie das extrazelluläre Wasser (BIA) nahmen statistisch signifikant ab ($p < 0,001$). Die Serumkonzentrationen der Midkine zeigten eine starke Variabilität und einen Anstieg nach Hämodialyse ($p < 0,05$).

Abbildung 18 zeigt die Änderungen der wesentlichen Parameter in den drei verschiedenen Gruppen im Vergleich. Die Gruppen mit Flüssigkeitsentzug (Gruppe 1: Dialysepatienten und Gruppe 3: Furosemid-Kontrollgruppe) unterschieden sich mit einem statistischen Trend ($p < 0,1$) lediglich hinsichtlich der Änderung des Blutdrucks. Die Dialysepatienten zeigten im Vergleich zur Gruppe mit Flüssigkeitszufuhr statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich des Körpergewichts ($p < 0,001$) und des systolischen Blutdrucks ($p < 0,05$). Die Änderung des pulmonalkapillären Blutvolumens unterschied sich statistisch signifikant nur bei den gesunden Probanden mit Flüssigkeitszufuhr (Gruppe 2) und mit Flüssigkeitsentzug (Gruppe 3).

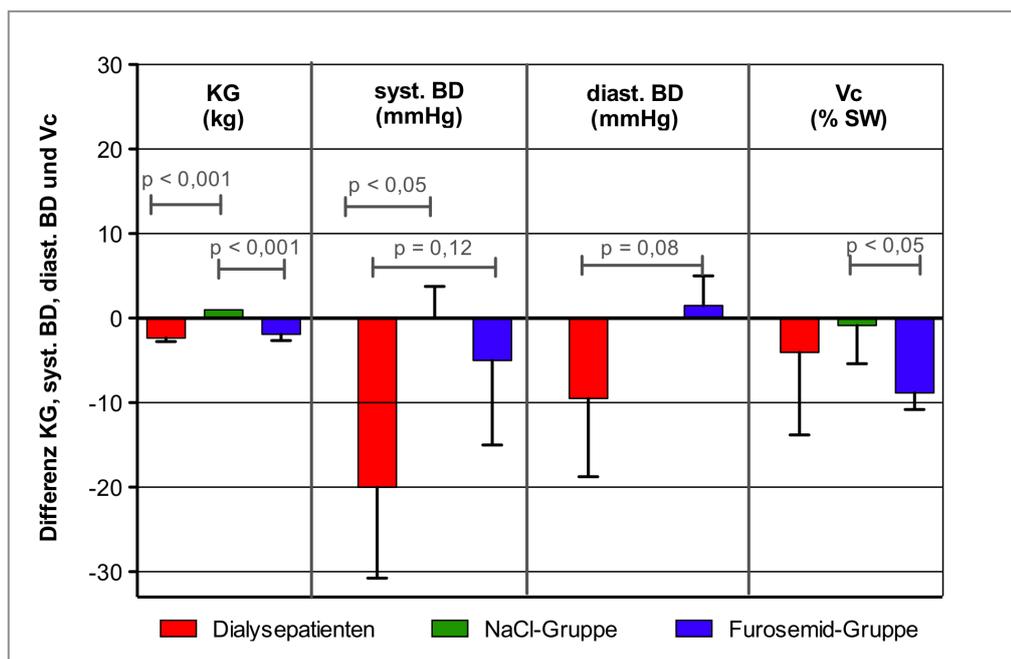


Abb. 18: Körpergewicht, Blutdruck und pulmonal-kapilläres Blutvolumen in allen Gruppen im Vergleich

Die Differenzen des Körpergewichts, des systolischen und diastolischen Blutdrucks, und des pulmonal-kapillären Blutvolumens wurden für die Gruppen der Dialysepatienten (Gruppe 1: $n=16$, rot), der gesunden Probanden mit 1000 ml NaCl Infusion (Gruppe 2: $n=8$, grün) und die Gruppe der gesunden Probanden mit 40 mg Furosemid i.v. (Gruppe 3: $n=8$, blau) kalkuliert. Die Angaben stellen Mediane (Q1) dar; übrige Vergleiche statistisch nicht signifikant (ungepaarter t-Test)

4 Diskussion

4.1 Etablierte Parameter zur Beurteilung des Flüssigkeitshaushaltes

4.1.1 Körpergewicht

Die Messung des Körpergewichts ist vermutlich die einfachste Methode um den Flüssigkeitsentzug und den Flüssigkeitsanstieg im Körper eines Dialysepatienten zu detektieren. Die 16 Dialysepatienten zeigten eine signifikante Körpergewichtsreduktion von durchschnittlich $2,21 \pm 0,96$ kg. Zahlreiche andere Studien zeigen ebenso eine Abnahme um 2 - 3 kg nach HD [3, 33, 93, 94]. Ungenauigkeiten, ersichtlich an dem durchschnittlichen Flüssigkeitsentzug von 2681 ml, ergeben sich durch die notwendige Nahrungsaufnahme während der HD. Der Anstieg des Körpergewichts nach Flüssigkeitsentzug führte 48 Stunden nach Dialyse zu fast identischen Werten wie vor HD. Fehlermöglichkeiten bei der Bestimmung des Körpergewichts im Verlauf ergeben sich aus der unterschiedlichen Restdiurese (0 – 900 ml) der Patienten. Die Flüssigkeitszufuhr von 1000 ml 0,9 % NaCl-Infusion in Gruppe 2 führte bei den gesunden Probanden (n = 8) zu einer signifikanten durchschnittlichen Zunahme des Körpergewichts um $1,06 \pm 0,18$ kg. Aufgrund der untersagten Flüssigkeitsausscheidung und zusätzlichen Flüssigkeitszufuhr konnte die Körpergewichtsänderung genau ermittelt werden. Der Flüssigkeitsentzug der gesunden Probanden in Gruppe 3 (n = 8) durch 40 mg Furosemid i. v. führte nach 3 Stunden zu einer Abnahme des Körpergewichts um $2,18 \pm 0,60$ kg. In einer Studie von Dal Cin et al. hingegen führte die Gabe von 40 mg Furosemid bei 15 gesunden Probanden nur zu einer Körpergewichtsreduktion von 1,65 kg, 4 h nach Infusion [32].

Die Effekte hinsichtlich der Reduktion des Körpergewichts durch das Schleifendiuretikum und durch die HD sind vergleichbar (2,18 kg vs. 2,2 kg). Allerdings unterscheiden sich die Folgen: eine Dehydratation der gesunden Probanden und eine vermutliche Normohydratation der Dialysepatienten.

4.1.2 Blutdruck

Der Blutdruck dient nicht nur der Beurteilung des Volumenstatus, sondern ist auch bedeutend hinsichtlich der hohen Prävalenz der arteriellen Hypertonie bei Dialysepatienten von ca. 70 % [24]. Perez-Garcia sieht die Ursache für die hohe Prävalenz der arteriellen Hypertonie in der Fehleinschätzung des Trockengewichts [115]. 54,55 % der untersuchten Dialysepatienten wiesen vor HD Blutdruckwerte > 140/90 mmHg auf, die laut Locatelli et al. nicht als normal gewertet werden können und einen potentiellen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellen [95]. Man geht davon aus, dass der Flüssigkeitsentzug zu einer Normalisierung der hypertensiven Werte führt [52]. Die Ergebnisse zeigten sowohl für den systolischen Blutdruck ($143,9 \pm 22,82$ mmHg vor und $126,9 \pm 21,10$ mmHg nach HD) als auch für den diastolischen Blutdruck ($81,63 \pm 17,22$ mmHg vor und $71,75 \pm 11,72$ mmHg nach HD) statistisch signifikante Änderungen nach Flüssigkeitsentzug. Allerdings normalisierten sich nur bei der Hälfte der zuvor hypertensiven Patienten die Blutdruckwerte. Dies könnte ein Hinweis für ein noch nicht optimal eingestelltes Trockengewicht sein. Auch innerhalb der ersten 24 Stunden konnten signifikante Unterschiede der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte nachgewiesen werden. Der Flüssigkeitsentzug durch die Dialyse spiegelte sich allerdings stärker in den systolischen ($p < 0,01$) als in den diastolischen Blutdruckwerten ($p < 0,05$) wieder. In einer Studie von Khalaj et al. waren sowohl der systolische Blutdruck, als auch der diastolische Blutdruck signifikant niedriger ($p = 0,001$) als vor der Dialyse [82]. Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Änderung des Blutdrucks und einem anderem den Flüssigkeitshaushalt charakterisierenden Parameter festgestellt werden. Der Zusammenhang zwischen dem Volumenstatus und der Änderung des Blutdrucks bei Hämodialysepatienten scheint noch nicht vollständig geklärt zu sein. Lins et al. konnten ebenso keinen Zusammenhang zwischen Blutdruck und der Gewichtsreduktion feststellen, allerdings beschrieben sie eine Abhängigkeit des systolischen Blutdrucks von der Änderung des Plasmavolumens [94]. Eine Studie von Leybold et al. zeigte, dass die Reduktion des Blutdrucks sowohl mit der Abnahme des Körpergewichts und der Abnahme des Plasmavolumens zusammenhängt [93].

Bei den gesunden Probanden führte weder die Flüssigkeitsbelastung mit 1000 ml NaCl (Gruppe 2) noch die Dehydratation durch Furosemid (Gruppe 3) zu einer signi-

fikanten Änderung des Blutdrucks. Vermutlich verhindert die schnelle Kompensationsfähigkeit der gesunden Probanden die Wirksamkeit auf den Kreislauf.

4.2 Lungenfunktionelle Parameter

4.2.1 Bodyplethysmographie und Spirometrie

Probanden mit einer restriktiven Ventilationsstörung und typischer Röntgenmorphologie oder mit einer obstruktiven Ventilationsstörung mit einem $FEV_1 < 70\%$ wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Die grundlegenden Parameter zur Beurteilung der Lungenfunktion sind VC, FEV_1 , FEV_1/VC , TLC [113]. Die Ergebnisse der Bodyplethysmographie und der Spirometrie lagen zwar durchschnittlich im Referenzbereich, allerdings konnte bei einem Viertel der Dialysepatienten eine Ventilationsstörung festgestellt werden. Andere Untersuchungen von Dialysepatienten hinsichtlich deren Lungenfunktion zeigten ebenso grenzwertige Ergebnisse der durchschnittlichen Werte in % der Sollwerte ohne Vorliegen klinischer oder anamnestischer Hinweise auf eine pulmonale Erkrankung [79, 134]. Die Veränderung der Lungenfunktion ist eine der häufigsten Komplikationen der terminalen Niereninsuffizienz [49, 54, 68, 87, 102]. Die häufigste Komplikation stellt wahrscheinlich das Lungenödem dar, was sowohl durch die Flüssigkeitsüberlastung, das häufige Vorhandensein einer zusätzlichen Herzinsuffizienz, als auch durch eine gestörte Permeabilität der pulmonalen Mikrozirkulation zustande kommt [7, 31, 59, 60]. Ebenso können Lungenfibrosen und -verkalkungen, Pleuritiden und pulmonale Hypertonie, Folgen der terminalen Niereninsuffizienz sein [19, 28]. Die leichte restriktive Ventilationsstörung dreier Probanden liegt in Kombination mit einer eingeschränkten Diffusionskapazität vor und könnte somit die Folge einer interstitiellen Lungenerkrankung sein [113]. Die Werte der Bodyplethysmographie und Spirometrie der Kontrollgruppen entsprechen der einer gesunden Population mit Werten in % der Sollwerte über 80%. Es sind keine obstruktiven oder restriktiven Lungenfunktionsstörungen erkennbar.

4.2.2 Single-Breath- und Intra-Breath-Methode

Die Diffusionskapazität für CO ist wie die meisten lungenfunktionellen Parameter alters- und größenabhängig [96]. Es gibt derzeit keine allgemein akzeptierten

Normwerte, was u. a. auch an den verschiedenen Referenzwerttabellen je nach verwendetem Messgerät liegt. Für die Absolutwerte der DLCO existieren verschiedene Sollwerte, beispielweise nach Knutson oder Cotes [29, 86]. Im klinischen Alltag ist die Angabe in Prozent des Sollwertes üblich [96]. Allgemein gilt ein Wert über 80 % des Sollwertes als physiologisch. Eine DLCO von 60 - 80% entspricht einer leichten Diffusionsstörung, zwischen 40 - 60% spricht man von einer mittelgradigen Diffusionsstörung [9, 113].

Die Diffusionskapazität der Dialysepatienten lag vor HD mittels Single-Breath-Methode bei $80,45 \pm 19,00$ % des Sollwertes. Die Hälfte der Patienten zeigten Werte unter 80 % und wiesen eine leichte bis mittelgradige Diffusionsstörung auf. Es gibt verschiedenste klinische Konstellationen, die mit einer erniedrigten DLCO einhergehen, dazu zählen u. a. interstitielle Lungenerkrankungen, beispielsweise durch chronische pulmonale Überwässerung, das Vorhandensein eines Lungenemphysems und pulmonal vaskuläre Erkrankungen [92]. Die Mehrheit der Patienten mit verminderter DLCO zeigte zusätzlich keine Ventilationsstörung, was z. B. für das Vorhandensein einer pulmonal vaskulären Erkrankung sprechen würde [113].

In zahlreichen wissenschaftlichen Untersuchungen wurde bereits eine erniedrigte Diffusionskapazität bei niereninsuffizienten Patienten nach Ausschluss einer Ventilationsstörungen [54, 90] beschrieben. Bekannt ist ebenso, dass ein Hyperhydratation zu einer Abnahme der Diffusionskapazität führt [4, 63]. Mehrere Studien zeigen eine verminderte DLCO bei Dialysepatienten entsprechend der vorliegenden Ergebnisse [19, 46, 68, 102, 103]. Häufig wird eine Anämie als ursächlich beschrieben [41, 46, 116, 150]. Die Abnahme der Diffusionskapazität ist direkt proportional zur Hb-Erniedrigung [133]. Nach Dinkara et al. führt eine Reduktion der Hämoglobinkonzentration um 1 g/dl, entsprechend 0,62 mmol/l, zu einer Abnahme der DLCO um 7% [41]. Zur Berechnung der Diffusionskapazität wird für Männer ein Hämoglobin-Wert von 9 mmol/l und für Frauen ein Hämoglobin-Wert von 8,26 mmol/l angenommen [96]. In der vorliegenden Studie hatten die weiblichen Dialysepatienten ein durchschnittlichen Hb-Wert von 7,9 mmol/l und die männlichen Patienten ein Wert von 8,5 mmol/l. Auch nach Hb-Korrektur der Diffusionskapazität anhand der Gleichung nach MacIntyre et al. [96], zeigten weiterhin 7 der 16 Dialysepatienten eine DLCO < 80 % des Sollwertes. Die Erniedrigung der Diffusionskapazität kann ebenso durch strukturelle Veränderungen der alvelolokapillären Membran verursacht sein. So beschrieben Moinard et al. eine durch Hämodialyse induzierte interstitielle Lungenerkrankung, begründet auf der zunehmenden Abnahme der Membrankapazität in Abhängigkeit von der Zeit seit Beginn der ersten HD-Behandlung [102]. Auch

die Untersuchungen von Herrero et al. zeigen, dass Patienten mit einer Hämodialysetherapie länger als 1 Jahr eine stärker reduzierte Diffusionskapazität aufweisen im Gegensatz zu Patienten mit einer kürzeren Behandlungsdauer [68]. In den vorliegenden Untersuchungen kann dies nicht bestätigt werden. In der vorliegenden Studie kann die erniedrigte Diffusionskapazität somit am ehesten als Folge des erniedrigten pulmonal-kapillären Blutvolumens (V_c) erklärt werden.

Die durchgeführten Messungen der DLCO zeigten sowohl mittels Single-Breath-, als auch mittels Intra-Breath-Methode keine statistisch signifikante Änderung nach HD. Hinsichtlich der Änderung der DLCO nach HD gibt es in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse. Mehrere Studien zeigen unter Verwendung der Single-Breath Methode vor und nach HD ebenso konstante Werte der DLCO-SB [79, 134]. Auch Zidulka et al. erhielten unveränderte Werte der DLCO (steady-state Methode) vor und nach HD [150]. Hingegen zeigen aber auch Dujic und Morrison et al. eine signifikante Abnahme der mittels Single-Breath gemessenen DLCO, verursacht durch die Abnahme des pulmonal-kapillären Blutvolumens, nach HD [46, 103]. Die tendenzielle, allerdings nicht signifikante Abnahme der DLCO nach HD in der vorliegenden Studie ist ebenso durch die Abnahme des pulmonal-kapillären Blutvolumens zu erklären. Diesen Zusammenhang bestätigt der Korrelationstest nach Pearson: Hier zeigt sich sowohl eine signifikante Abhängigkeit der Diffusionskapazität von dem pulmonal-kapillären Blutvolumen (vor und nach HD) ($p < 0,001$; $r = 0,74$), als auch ein Zusammenhang zwischen DLCO-SB und dem Membranfaktor (D_m) (vor und nach HD) ($p < 0,001$; $r = 0,68$). Auch die Werte 24 Stunden und 48 Stunden nach HD zeigten konstante Werte der DLCO. Taskapan et al. untersuchte die Diffusionskapazität von Dialysepatienten in einem ähnlichen zeitlichen Intervall und konnte dabei ebenso keinen Zusammenhang mit der Körpergewichtszunahme oder anderen Parametern, wie beispielsweise dem Vena cava Durchmesser feststellen [134].

Für die Kontrollgruppen wurden DLCO-Werte entsprechend einer gesunden Population ermittelt. Es konnte nur für die Gruppe mit Flüssigkeitsentzug durch Furosemid eine signifikante Abnahme ($p < 0,05$) der DLCO-IB festgestellt werden. Die Ursache hierfür liegt vermutlich in der kombinierten signifikanten Abnahme des pulmonal-kapillären Blutvolumens (V_c) und des Membranfaktors (D_m) im Gegensatz zu den Dialysepatienten.

Mittels der hier zusätzlich durchgeführten Intra-Breath-Methode zur Bestimmung der DLCO konnten durchschnittlich höhere Absolutwerte und Werte in % des Sollwertes gemessen werden als mittels der Single-Breath-Methode. Kiss et al. erhielten in ihren Untersuchungen ebenso höhere Werte mittels der Intra-Breath-Methode bei nicht-obstruktiven Patienten [84]. Unsere Ergebnisse bestätigen die schon in mehreren Studien zuvor beschriebene signifikante Korrelation beider Methoden. Die Absolutwerte für die Diffusionskapazität der beiden verschiedenen Methoden (Single-breath und Intra-Breath) korrelieren sowohl bei den Dialysepatienten als auch bei den gesunden Probanden miteinander, was den Ergebnissen anderer Studien entspricht [84, 131, 148]. Allerdings besteht ein stärkerer Zusammenhang beider Methoden bei den gesunden Probanden als bei den Dialysepatienten ($p < 0,0001$; $r=0,86$ vs. $p < 0,001$; $r = 0,59$). Vermutlich führt zum einen die bessere Verteilung der eingeatmeten Luft und zum anderen die vereinfachte Durchführbarkeit der Intra-Breath-Methode durch langsame Expiration im Gegensatz zum Atemanhalte-Verfahren (Single-Breath) vor allem bei Patienten mit Luftnot oder allgemeiner körperlicher Schwäche zu höheren Werten der DLCO und damit zu einem größeren Unterschied zu den Ergebnissen der Single-breath-Technik [84]. Fehlermöglichkeiten bei der Messung der DLCO können u. a. entstehen durch Veränderung der Körperposition, nicht ausreichend lange körperliche Ruhe (<10 Minuten) oder ein nicht Einhalten der Rauchkarenz von 6 Stunden vor Messung [9].

4.2.3 Pulmonal-kapilläres Blutvolumen und Membranfaktor

Die hier verwendete Methode zur Bestimmung des pulmonal-kapillären Blutvolumens (V_c) und des Membranfaktors (D_m) beruht auf der simultanen Messung der Diffusionskapazität von CO und NO innerhalb eines Atemzugs [14, 64]. Die klassische Methode zur Bestimmung der Komponenten der Diffusionskapazität erfolgt durch wiederholte Messungen der DLCO mit verschiedenen Sauerstoffpartialdrücken (hypoxisch, normoxisch, hyperoxisch) [55, 92, 123]. Die Untersuchungen von Tamhane et al. zeigten im Vergleich beider Methoden eine starke Korrelation der Parameter. Die kombinierte Messung von DLNO und DLCO mit Hilfe eines einzelnen Atemzugs und anschließender Expiration stellt somit eine deutliche Verbesserung gegenüber der herkömmlichen Methode von Roughton-Forster dar, besonders im Hinblick auf die Verwendung im klinischen Alltag [133]. Wie die meisten

Parameter der Lungenfunktion sind sowohl Vc als auch Dm alters- und größenabhängig. Ein Vergleich der Ergebnisse gelingt somit nur durch die Auswertung der Werte in % des Sollwertes. Es gibt zahlreiche veröffentlichte Werte von Vc und Dm, allerdings mangelt es an allgemeingültigen Referenzbereichen. Ebenso relevant für die Standardisierung und Vergleichbarkeit der Ergebnisse der kombinierten Diffusionskapazitäts-Messung für CO und NO sind Überlegungen bezüglich einer adäquaten festgelegten Atemhaltezeit [44].

Es unterscheiden sich sowohl die Ausgangswerte der Dialysepatienten des pulmonal-kapillären Blutvolumens (Vc) signifikant von denen der gesunden Kontrollgruppe ($63,18 \pm 15,64\%$ vs. $81,24 \pm 12,72\%$ ($p < 0,01$)) als auch die Werte des Membranfaktors (Dm) ($98,70 \pm 22,70\%$ vs. $126,1 \pm 12,17\%$ ($p < 0,001$)). Aufgrund der erniedrigten Werte von Vc und Dm der Dialysepatienten ergibt sich eine eingeschränkte Diffusionskapazität, wie oben beschrieben. Das erniedrigte pulmonal-kapilläre Blutvolumen der Dialysepatienten entspricht den Ergebnissen von Daum [34] und Lee et al. [90] die, unter Verwendung der herkömmlichen Methode, die Diffusionskapazität und deren Komponenten bei niereninsuffizienten Patienten untersuchten. Auch die Untersuchungen von Moinard et al. [102] bestätigen das erniedrigte pulmonal-kapilläre Blutvolumen bei Dialysepatienten unter Einsatz der auch hier angewandten Methodik. Eine mögliche Erklärung könnte der Elastizitätsverlust der pulmonalen Gefäße, bedingt durch starke Volumenschwankungen, endotheliale Dysfunktion und Gefäßverkalkung, darstellen [11, 129]. Der Membranfaktor Dm zeigte eine starke Variabilität und lag bei der Mehrheit der Patienten über 80 % des Sollwertes. Allerdings war die Membrankapazität der Dialysepatienten signifikant niedriger als die der gesunden Probanden. Die Werte des Membranfaktors der gesunden Probanden liegen deutlich über dem Sollwert, ursächlich hierfür könnten zu niedrig hinterlegte Referenzwerte für Dm sein. In der Literatur wird häufig eine erniedrigte Membrankapazität bei niereninsuffizienten Patienten beschrieben [34, 90, 102]. Womöglich führen interstitielle Flüssigkeitsakkumulation, interstitielle Fibrosierung und Kalzifizierung zu morphologische Veränderungen der alveolo-kapillären Membran [49] und damit zur Reduktion von Dm.

Die Änderung des pulmonal-kapillären Blutvolumens im Vergleich zum Zeitpunkt vor Hämodialyse war statistisch signifikant ($p < 0,01$), die Membrankapazität blieb nach Flüssigkeitsentzug konstant. Es gibt bisher eine Studie, die sich mit dem pulmonal-

kapillären Blutvolumen (V_c) und dem Membranfaktor (D_m) von Dialysepatienten vor und nach HD beschäftigt hat: In der Arbeit von Dujic et al. wurden die Komponenten der Diffusionskapazität mittels der klassischen und zugleich zeitaufwendigen Methode bestimmt. Im Mittelpunkt stand dabei die Änderung der Diffusionskapazität und deren Komponenten bei anämischen Dialysepatienten durch Hämodialyse im Vergleich zur Hämodialyse in Kombination mit einer Bluttransfusion [46]. Dujic et al. erhielten erhöhte Werte für das pulmonal-kapilläre Blutvolumen (V_c) und normale Werte für die Membrankapazität (D_m) für Dialysepatienten vor HD. Ebenso wie in den hier vorliegenden Ergebnissen nahm V_c nach der Hämodialyse signifikant ab und D_m blieb konstant. Die Kombination der Hämodialyse mit einer Bluttransfusion bei Dujic et al. hatte lediglich einen Effekt auf die Diffusionskapazität [46]. Die signifikante Abnahme von V_c nach HD ist wahrscheinlich die Folge des Volumenverlusts. Der Flüssigkeitsentzug führt zu einer reduzierten Herzleistung [21], die wiederum zu einem geringeren Blutvolumen im Lungenkreislauf und einer verminderten pulmonalen Perfusion führen kann [46, 140]. Die DLCO und ihre Komponenten V_c und D_m sind abhängig vom Herzzeitvolumen. Je niedriger die Herzauswurfleistung, desto kleiner ist vor allem das pulmonal-kapilläre Blutvolumen V_c [122, 133]. Im Verlauf betrachtet nahm das pulmonal-kapilläre Blutvolumen (V_c) 24 Stunden nach Dialyse im Median um 1,74% zu und erreichte 48 h nach Dialyse nicht die Ausgangswerte entsprechend vor der Dialyse. Die Membrankapazität (D_m) blieb im Verlauf bis 48 h nach HD konstant und nahm ebenso nicht die Ausgangswerte wie vor HD an. Vermutlich ist die statistisch signifikante Änderung von V_c mit der mehr oder weniger akuten Änderung der Herzleistung zu erklären, die wiederum durch die Abnahme des intravaskulären Blutvolumens und die Verschiebung des Blutvolumens zu erklären ist [21].

Die gesunden Probanden in Gruppe 2 mit Applikation von 1000 ml Kochsalzlösung zeigten keine Änderung von V_c und D_m . Puri et al. untersuchten den Effekt der NaCl - Infusion auf die Diffusionskapazität bestimmenden Parameter. Bei gesunden Probanden hatte die Volumengabe (ca. 1000 ml) keine Auswirkungen auf V_c oder D_m , wie in den hier vorliegenden Untersuchungen. Taylor et al. [135] hingegen konnten in ihren Untersuchungen einen signifikanten Anstieg des pulmonal-kapillären Blutvolumens und des Herzzeitvolumens durch die Gabe von 30 ml/kg KG NaCl i. v. nachweisen. Vermutlich führt die deutlich größere Flüssigkeitsmenge zum Überschreiten einer Grenze für die schnelle Kompensationsfähigkeit gesunder Probanden. Die gesunden Probanden in Gruppe 3 mit Flüssigkeitsentzug durch 40

mg Furosemid i. v. zeigten entsprechend den HD-Patienten eine signifikante Abnahme des pulmonal kapillären Blutvolumens (V_c) und zusätzlich eine signifikante Abnahme der Membrankapazität (D_m). Der Einfluss einer Dehydratation auf die Diffusionskapazität bestimmenden Parameter wurde bisher nicht untersucht. Eine Dehydratation führt zur Reduktion des Blutvolumens und des Herzzeitvolumens [62]. Vermutlich führt die mehr oder weniger starke Umverteilung des Blutvolumens zu einer Verminderung der pulmonalen Perfusion. Der Flüssigkeitsverlust führt wahrscheinlich zu einem Ungleichgewicht der alveolokapillären Membran, der sich in der Abnahme des Membranfaktors widerspiegelt.

4.3 Sonographische Parameter

4.3.1 Vena cava inferior

Der Durchmesser der Vena cava inferior (VCI), gemessen bei ruhiger Expiration in (Gruppe 1) zeigte eine statistisch signifikante Abnahme ($12,70 \pm 1,32$ mm vor und $11,76 \pm 1,52$ mm nach HD) nach Flüssigkeitsentzug ($p < 0,001$) und eine darauffolgende stetige Zunahme bis zum Messzeitpunkt 48 h nach Dialyse. Die Ursache für die Änderung des VCI-Durchmessers entsprechend des Volumenstatus ist der bestehende lineare Zusammenhang zwischen dem inferioren Vena cava Durchmesser und dem zirkulierenden Blutvolumen [80, 81, 91, 136]. In mehreren Studien konnte eine Abhängigkeit des VCI-Durchmessers von der relativen Änderung des Körpergewichts nachgewiesen werden [89, 107]. In den hier durchgeführten Untersuchungen konnte keine Korrelation zwischen dem VCI-Durchmesser und anderen Parametern des Flüssigkeitshaushalt aufgezeigt werden. Fehlermöglichkeiten in der Bestimmung des Durchmessers können durch einen ungenau eingestellten Messpunkt, einen erhöhten intraabdominellen Druck oder auch durch eine veränderte Körperposition auftreten [105, 144]. Diese wurden bei unseren Untersuchungen allerdings weitestmöglich ausgeschlossen.

Neben dem Durchmesser der VCI wurde die Kollapsneigung bei Inspiration ermittelt. Dabei war bei allen Patienten am Ende der Inspiration ein Kollabieren der Vene mehr oder weniger als 50 % des Ausgangsdurchmessers zu jedem Messzeitpunkt festzustellen. Die Anzahl der Dialysepatienten mit regelrechtem Kollaps (Kollaps > 50 %) nahm nach Dialyse zu. In den meisten Untersuchungen bezüglich des Kollaps der VCI wird der Kollaps-Index (CI), prozentuale Abnahme des VCI-

Durchmessers, ermittelt und ermöglicht so eine objektivere Beurteilung der Kollapsneigung [26, 70, 88]. Nach Cheriex weist ein Kollaps-Index kleiner 40 % auf eine Hyperhydratation und größer 75 % auf eine Dehydratation hin [26]. Bei den Untersuchungen zeigten 60 % der Dialysepatienten vor HD ein regelrechtes Kollabieren der VCI, wobei aufgrund von Ungenauigkeiten bei der Ermittlung der Kollapsneigung zumindest nicht bei allen von einem ausgeglichenem Volumenstatus auszugehen ist.

4.3.2 Comet-tail Artefakte

Comet-tail Artefakte als Zeichen einer pulmonalen interstitiellen Flüssigkeitsansammlung waren bei 2 Dialysepatienten ohne das Vorhandensein pulmonaler Symptome vor HD stark ausgeprägt (mehr als 5 B-Linien pro ICR). Nach HD konnten die Artefakte in dieser Ausprägung nicht mehr detektiert werden. Beide Patienten zeigten keine Unterschiede hinsichtlich Blutdruck, V. cava Durchmesser und Kollaps im Vergleich zu den anderen Dialysepatienten. Diese sonographisch nachgewiesenen Artefakte weisen auf das Vorhandensein von extravaskulärem Lungenwasser hin [5, 48, 119, 130] und dienen der Erkennung pulmonaler Überwässerung auch bei asymptomatischen Patienten [137]. Dabei wurde bei herzinsuffizienten Patienten ein positiver Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Anzahl der comet-tail Artefakte und dem extravaskulären Lungenwasser beschrieben [5]. Trezzi et al. untersuchten ebenfalls Dialysepatienten auf das Vorhandensein von comet-tail Artefakten vor und nach Flüssigkeitsentzug. Bei den Patienten mit vorliegenden Artefakten konnte dabei ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der B-Linien und dem Körpergewicht vor und nach HD festgestellt werden [137]. In den hier vorliegenden Untersuchungen wurde nur auf das Vorhandensein von Artefakten auf Höhe der Linea scapularis in den basalen Lungenabschnitten hin überprüft. Es erfolgte keine exakte Angabe der Quantität der Artefakt, sondern lediglich eine Einteilung in stark (mehr als 5 B-Linien pro ICR), gering (3-5 B-Linien pro ICR) und nicht vorhandene Artefakte (weniger als 3 B-Linien pro ICR). Dialysepatienten mit vorhandenen Artefakten (mehr als 3 B-Linien pro ICR) unterschieden sich dabei nicht signifikant von Dialysepatienten ohne Artefakte (weniger als 3 B-Linien pro ICR) vor HD in Bezug auf die Änderung des Körpergewichts oder des Flüssigkeitsentzugs durch HD. Bei circa der Hälfte der Dialysepatienten konnten sowohl vor als auch nach HD sogenannte Kometenschweifartefakte ausgeschlossen werden, allerdings nahm der Anteil der Patienten mit gering ausgeprägten Artefakten bis zum Zeitpunkt 48 h nach

HD kontinuierlich zu. Zur Objektivierung der Methodik ist die Verwendung eines Scoring-Systems essentiell. Eine Möglichkeit stellt die Erfassung der Anzahl der 8 Thoraxzonen mit mehr als 3 B-Linien pro ICR nach Volpicelli et al. [142] dar. Nur so sind Aussagen über Zusammenhänge zwischen den Artefakten und einzelnen Parametern des Volmenstatus möglich.

4.4 Bioimpedanzanalyse

Die Bioimpedanzmessung konnte aufgrund des Vorhandenseins von künstlichen Gelenken und Defibrillatoren [104] nur bei 11 von 16 Dialysepatienten durchgeführt werden. Sowohl der Wasserwiderstand (Resistance R), der Zellwiderstand (Reactance X) als auch der Phasenwinkel (P) zeigten im Verlauf der Messungen statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0,001$). Dabei nahmen alle drei gemessenen Parameter nach HD zu und fielen dann bis zum Zeitpunkt 48 Stunden nach Dialyse wieder ab. Die Studie von Basile et al. zeigt einen vergleichbaren Verlauf dieser Parameter [8]. Der Wasserwiderstand (Resistance R) spiegelt den Hydratationszustand des Körpers wieder. Die genaue Beurteilung des Volumenstatus erfolgt nach Picocoli über ein sogenanntes BIA-Vektorgraph (Ordinate: Reactance; Abszisse: Resistance). Dies bietet die Möglichkeit das Körperzellwasser und die Körperzellmasse des Patienten unabhängig von Körpergewicht und Körperfett zu beurteilen. Die Zunahme von Resistance und Reactance weist auf eine Flüssigkeitsreduktion, die Abnahme dieser Parameter auf eine Flüssigkeitszufuhr hin [42, 118]. Das extrazelluläre Wasser (ECW), berechnet mit Hilfe des Phasenwinkels, zeigte im Verlauf ebenso einen signifikanten Unterschied. Wie zu erwarten nahm das ECW nach HD ab und bis zum Zeitpunkt 48 Stunden nach Dialyse zu. Bezüglich des intrazellulären Wassers (ICW) konnte in den vorliegenden Untersuchungen kein signifikanter Unterschied im Verlauf nachgewiesen werden. Dies entspricht den Ergebnissen einer Studie mit 121 Dialysepatienten, in der mittels Multifrequenz-Bioimpedanzanalyse gezeigt werden konnte, dass das ICV im Gegensatz zur statistisch signifikanten Abnahme des ECV unter der Dialyse stabil bleibt [25]. Vermutlich folgt dem Flüssigkeitsentzug aus dem Intravasalraum direkt eine Flüssigkeitsverschiebung aus dem Interstitium, wodurch der intrazelluläre Raum nicht wesentlich beeinflusst wird [18]. Die BIA ermöglicht es, das Trockengewicht für jeden Patienten individuell zu bestimmen. Anhand von Untersuchungen bezüglich Körpergewicht und ECW von gesunden Probanden wurde der Grenzbereich für den Zustand der Normovolämie

festgelegt. Im Zustand der Normovolämie entspricht der Anteil des ECW bei Frauen 0,241 l/kg und bei Männern 0,239 l/kg ($S_{NV}=0,241$ l/kg bzw. 0,239 l/kg) Körpergewicht. Bei der Hämodialyse wird die Flüssigkeit des Extrazellularraums entfernt, d.h. ein Flüssigkeitsentzug von 1 l entspricht dem Verlust von einem kg Körpergewicht ($S_{HV}=1$ l/kg). Folgende Formel dient der Berechnung des individuellen Trockengewichts (TG): $TG = (S_{HV} \times KG_{pre-HD} - ECW_{pre-HD}) / (S_{HV} - S_{NV})$ [22, 23]. Nach dieser Formel hätten 2 der 11 Dialysepatienten nach Flüssigkeitsentzug ihr Trockengewicht erreicht. Das Körpergewicht liegt bei der Mehrheit der Patienten unterhalb des Trockengewichts. Fehlermöglichkeiten bei der Bestimmung der Körperzusammensetzung ergeben sich durch Messungen unmittelbar nach dem Hinlegen des Patienten oder durch Verunreinigungen der Haut [42]. Weiterhin nimmt man an, dass die Körperposition, die Körpertemperatur, das Vorhandensein von Krämpfen, Lymphödem und Transplantaten die Messung des Gesamtkörperwassers ebenso beeinflussen [40]. Trotz der vielfältigen Fehlermöglichkeiten zeigte die Studie von Onofriescu et al., dass die BIA für die Einschätzung und Überwachung des Trockengewichts wahrscheinlich besser geeignet ist als die Beurteilung anhand klinischer Kriterien [110].

4.5 Blutgasanalyse

Der pH-Wert der Dialysepatienten lag durchschnittlich sowohl vor als auch nach HD im Normbereich. Bei genauerer Betrachtung zeigten 3 von 16 Patienten vor Dialyse eine Azidose und 6 von 16 Patienten nach HD eine Alkalose. Der signifikante Anstieg des pH-Wertes liegt vermutlich zum einen an der Entfernung organischer Säuren aus dem Blut und zum anderen an der Zufuhr von Bikarbonat als Puffersubstanz während der Dialyse. Dies erklärt gleichzeitig den signifikanten Anstieg des Bikarbonats (HCO_3^-) [72, 109]. Der Hämoglobinwert war bei 50 % der Dialysepatienten vor HD grenzwertig erniedrigt. Der Hämoglobin-Wert stieg nach Dialyse signifikant an. Die Ursache liegt vor allem an dem Flüssigkeitsentzug und der daraus folgenden Blutviskositätszunahme. Die Untersuchungen von Bellizzi et al. zeigten den positiven Zusammenhang zwischen Gewichtsabnahme und Hämoglobinanstieg, der allerdings in den vorliegenden Untersuchungen nicht nachgewiesen werden konnte [10]. Hinsichtlich des Sauerstoffpartialdrucks und der Sauerstoffsättigung kam es zu einem signifikanten Abfall nach HD. Der Sauerstoffpartialdruck lag nach HD durchschnittlich nicht mehr im Normbereich. Eine mögliche Erklärung für die Hypoxämie,

könnte die durch die relative Alkalose induzierte Hypoventilation aufgrund des Bikarbonatdialysats sein. Untersuchungen zeigen, dass eine niedrige Konzentration an Bikarbonatdialysat die Hypoxämie während der Hämodialyse verhindert [58]. Allerdings konnte keine signifikante Änderung des Kohlendioxidpartialdrucks ($p\text{CO}_2$) entsprechend anderer Studienergebnisse [17, 127] festgestellt werden, was gegen eine Alkalose-induzierte Hypoventilation spricht.

Die Ergebnisse der Kontrollgruppe entsprechen denen einer gesunden Population. Der geringfügig erniedrigte Kohlendioxidpartialdruck ($p\text{CO}_2$) ist am ehesten mit einer Hyperventilation zu erklären [138]. Die Kontamination der Glaskapillare durch atmosphärische Luft und die zu starke Komprimierung der Entnahmestelle stellen mögliche Fehlerquellen dar.

4.6 Albumin, Gesamteiweiß und Natrium

Albumin, Gesamteiweiß und Natrium lagen in Gruppe 1 durchschnittlich sowohl vor als auch nach Dialyse im Normbereich. Das Albumin im Serum der Dialysepatienten zeigte wie in mehreren anderen Studien eine statistisch signifikante Zunahme nach HD [16, 47, 132, 147]. Im Gegensatz zu den hier vorliegenden Ergebnissen konnte gezeigt werden, dass die Zunahme des Albumins mit dem Gewichtsverlust bzw. dem Flüssigkeitsentzug korreliert und der Albuminwert vor HD ein Indikator für eine Hypervolämie darstellt [47, 147]. Der signifikante Anstieg des Gesamteiweißes nach HD ist ebenso wie die Zunahme des Albumins mit dem Konzentrationseffekt nach Flüssigkeitsentzug zu erklären. Die Natriumkonzentration im Serum nahm nach HD lediglich tendenziell ab. Die Veränderung der Natriumkonzentration spielt eine wesentliche Rolle hinsichtlich der Flüssigkeitsverschiebung zwischen intra- und extrazellulärem Raum und den sich dadurch ergebenden Nebenwirkungen der HD [97]. Der Serum-Natriumgehalt kann mittels der verwendeten Dialysat-Natriumkonzentration beeinflusst und dadurch individuell verändert werden [1, 35, 83, 97]. Hohe Dialysat-Natrium-Konzentrationen sind mit Hypervolämie und Hypertonie assoziiert, reduzieren allerdings Nebenwirkungen wie Krämpfe, Übelkeit und hypotensive Entgleisungen. Niedrige Natriumkonzentrationen des Dialysats hingegen verbessern die Volumen und Blutdruckeinstellung [36]. Die meisten der Dialysepatienten weisen im Laufe der Zeit eine stabile Natriumserumkonzentration auf [112]. Hinsichtlich der Ergebnisse aktueller Studien besteht die Vermutung, dass

Dialysepatienten mit erniedrigten Natriumwerten ein erhöhtes Mortalitätsrisiko besitzen [1, 99, 145].

4.7 Midkine

In aktuellen Studien wurde die regulatorische Funktion der Heparin-bindenden Wachstumsfaktoren in der Interaktion zwischen Lunge und Niere bei Mäusen beschrieben [53, 69]. Der Midkine-Serumspiegel ist laut aktuellen Untersuchungen u.a. abhängig von der Herz- und Nierenfunktion und korreliert mit der NYHA-Klassifikation und dem Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung [120]. Es gibt bisher keine allgemeingültigen Referenzwertbereiche für die Midkine-Konzentration im Serum. Die 16 Dialysepatienten zeigten vor HD erhöhte Werte ($5,96 \pm 12,44$ ng/ml; Median 0,31 ng/ml, Q1 0,01 ng/ml, Q3 3,23 ng/ml) im Vergleich zu anderen Studien mit gesunden Probanden: Hando et al. $0,55 \pm 0,16$ ng/ml [66], Ikematsu et al. $0,154 \pm 0,076$ ng/ml (n=135) [76]; Obata et al. Median 0,17 ng/ml (n=275) [108]. Nach Hämodialyse kam es zu einem signifikanten Anstieg der Midkine-Konzentration, wobei 5 der 16 HD-Patienten einen erheblichen Anstieg zeigten. Fujisawa et al. untersuchten bereits die Veränderung der Midkine-Konzentration während der Hämodialyse. Die Midkine-Werte vor HD waren zwar höher als die der Kontrollgruppe, allerdings zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied zu den gesunden Probanden. Die Serumkonzentration der Midkine stieg hier nach 15 min HD unter Verwendung von Heparin signifikant an und nahm nach Heparin-Gabe allmählich ab. In der Kontrollgruppe konnte durch eine intravenöse Gabe von Heparin ebenso ein plötzlicher Anstieg und dann allerdings eine schnelle Abnahme der Midkine-Konzentration erreicht werden. Vermutlich werden Midkine in der Niere verstoffwechselt, was dann aufgrund der Niereninsuffizienz zu Unterschieden hinsichtlich der Kinetik der Midkine zwischen HD-Patienten und gesunden Probanden nach Heparinverabreichung führt [57]. Die 16 Dialysepatienten erhielten durchschnittlich 5225 IE Heparin während der HD und es vergingen im Durchschnitt 106 Minuten nach Heparingabe bis zum Zeitpunkt der Serumprobenentnahme. Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Heparindosis und der Änderung des Midkine-Spiegels festgestellt werden. Auch das zeitliche Intervall nach Heparingabe bis zur Midkine-Bestimmung hatte keinen Einfluss auf die Midkinekonzentration. Die Dialysepatienten mit einem erheblichen Anstieg der Midkinekonzentration unterschieden sich hinsichtlich der Heparindosis und dem zeitlichen Intervall nach Heparingabe

nicht von denen mit konstanten Midkinewerten. Im Gegensatz zur Studie von Fujisawa et al. erfolgte die Midkine-Bestimmung in einem zu großen zeitlichen Intervall um Aussagen über die genaue Metabolisierung des Heparins nach Hämodialyse zu treffen. Vermutlich beeinflusst die Heparinabgabe den Midkinespiegel, allerdings scheinen andere bisher unbekannte Faktoren ebenso eine Rolle zu spielen. Nach Hobo und Floege führt die erhöhte Expression der Midkine zu einer Aktivierung des ACE im Lungenendothel. Aufgrund der vermehrten Angiotensin II Bildung folgt dann ein Blutdruckanstieg und die spätere Progression des Nierenschadens [53, 69]. Bei genauerer Betrachtung hatten allerdings sowohl die Patienten mit einem Midkine-Anstieg, als auch die Patienten mit einem schon vor HD erhöhten Midkine-Spiegel keinen höheren Blutdruck als andere HD-Patienten. Ein Zusammenhang mit anderen den Flüssigkeitshaushalt bestimmenden Parametern konnte ebenso nicht nachgewiesen werden.

4.8 Pulmonal-kapilläres Blutvolumen und der Flüssigkeitshaushalt

Der Flüssigkeitsentzug, sowohl durch Hämodialyse als auch durch Furosemid, führte zu einer signifikanten Abnahme des pulmonal-kapillären Blutvolumens. Diese Abnahme repräsentiert die Veränderung im intravaskulären pulmonalen Kompartiment des Flüssigkeitshaushalts. Vermutlich verursacht der Volumenverlust eine reduzierte Herzleistung [21], die wiederum zu einem geringeren Blutvolumen im Lungenkreislauf und einer verminderten pulmonalen Perfusion führen kann [46, 140]. Aber auch die Umverteilung von Flüssigkeit durch Reduktion des Blutvolumens oder die Freisetzung von vasoaktiven Substanzen während HD können mögliche Ursachen sein.

Der positive Zusammenhang zwischen der Differenz von V_c und der Änderung des Körpergewichts zeigt: Je Größer der Flüssigkeitsverlust (entsprechend der Körpergewichtsabnahme), desto größer die Abnahme von V_c und desto größer auch der Verlust des intravaskulären Blutvolumens mit Auswirkung auf die Herzleistung [21]. Allerdings zeigten Patienten mit einem sehr niedrigen pulmonal-kapillärem Blutvolumen (V_c) vor der Dialyse meist nur geringere Änderungen nach Dialyse, unabhängig von der Abnahme des Körpergewichts. Die Stabilität von V_c trotz Flüssigkeitsentzug könnte mit einem konstant niedrigem Herzzeitvolumen, einer sekundär

bestehenden pulmonalen Hypertonie oder einer möglichen Mindestmenge des pulmonal-kapillären Blutvolumens erklärt werden.

Hinsichtlich der Lungensonographie konnte ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein pulmonaler interstitieller Flüssigkeit (comet-tail Artefakte) und der Abnahme des pulmonal-kapillären Blutvolumens festgestellt werden. Je mehr Flüssigkeit im extravaskulären pulmonalen Kompartiment vor HD akkumuliert, desto größer ist vermutlich die Fähigkeit zur Flüssigkeitsmobilisierung, die sich wiederum in einer Abnahme von V_c widerspiegelt. Dialysepatienten ohne comet-tail Artefakte vor HD zeigten eine geringere Abnahme von V_c , allerdings eine stärkere Abnahme des systolischen Blutdrucks. Somit könnte der Blutdruckabfall eine Konsequenz der mangelnden Flüssigkeitsmobilisierung aus den Lungen darstellen.

Es bestand die Vermutung, dass eine mögliche Abnahme des pulmonal-kapillären Blutvolumens (V_c) bei Flüssigkeitsentzug eine Form der Gegenregulation zur Stabilisierung des systemischen Blutdrucks darstellt. Allerdings gab es weder einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Blutdruck und V_c , noch zeigten Dialysepatienten mit einer Abnahme von V_c von mehr als 10% eine durchschnittlich geringere Abnahme des Blutdrucks. Jedoch wiesen Patienten mit einer pulmonalen interstitiellen Hyperhydratation und somit der bestehenden Möglichkeit Flüssigkeit zu mobilisieren einen durchschnittlich geringeren systolischen Blutdruckabfall nach HD auf. Somit steht der Blutdruckabfall nach Hämodialyse wahrscheinlich auch im Zusammenhang mit der fehlenden pulmonalen interstitiellen Überwässerung und somit der fehlenden Flüssigkeitsmobilisierung aus den Lungen.

Vermutlich gibt es Unterschiede zwischen Dialysepatienten und gesunden Probanden bezüglich der Reaktion der pulmonalen und extrapulmonalen Kompartimente auf Flüssigkeitsverlust und der daraus folgenden Flüssigkeitsmobilisierung. Denn bei den gesunden Probanden (Gruppe 3) ist von einer fehlenden pulmonalen interstitiellen Überwässerung vor Furosemid-Gabe auszugehen. Der fehlende Blutdruckabfall ist daher vermutlich durch eine extrapulmonale Gegenregulation oder durch eine größere Variabilität der pulmonalen Flüssigkeitsmobilisation zu erklären.

5 Zusammenfassung

Die Einschätzung des Flüssigkeitshaushalts bei Dialysepatienten ist aufgrund fehlender praktikabler objektiver Methoden schwierig und beruht meist auf subjektiven klinischen Kriterien. Die Auswirkungen des Flüssigkeitsentzugs im Rahmen der Hämodialyse (HD) auf das pulmonal-kapilläre Blutvolumen (V_c) sind weitestgehend noch unklar.

Die vorliegende Studie hat sich zum Ziel gesetzt das pulmonal-kapilläre Blutvolumen, ermittelt durch die kombinierte Messung der Diffusionskapazität von CO und NO, in Abhängigkeit vom Flüssigkeitsstatus zu untersuchen. Neben V_c und anderen Parametern der pulmonalen Diffusion, erfolgte die Messung des Blutdrucks und des Körpergewichts in Gruppe 1 (Dialysepatienten ($n=16$)) vor und nach HD, sowie 24 h und 48 h nach HD; in Gruppe 2 (NaCl-Gruppe ($n=8$)) vor und nach einer Flüssigkeitszufuhr von 1000 ml NaCl i. v.; und in Gruppe 3 (Furosemid-Gruppe ($n=8$)) vor und nach Flüssigkeitsentzug durch 40 mg Furosemid i. v.. In Gruppe 1 wurden zusätzliche Methoden zur Evaluation des Flüssigkeitshaushalts angewandt: Sonografie der Vena cava inferior (VCI) und der Lungen (Überprüfung auf comet-tail Artefakte), Bioimpedanz-Analyse (extrazelluläres Wasser (ECW)), Messung der Midkine-Konzentration im Serum.

V_c nahm sowohl bei den Dialysepatienten (Gruppe 1) als auch bei der Furosemid-Gruppe (Gruppe 3) nach Flüssigkeitsentzug signifikant ($p < 0,01$) ab. In Gruppe 1 war im Gegensatz zur Gruppe 3 ein positiver Zusammenhang zwischen der Differenz von V_c und der Änderung des Körpergewichts nachweisbar ($r = 0.63$, $p < 0.05$). Die durch HD (Gruppe 1) verursachte signifikante Abnahme des systolischen ($p < 0,001$) und diastolischen ($p < 0,05$) Blutdrucks war unabhängig von V_c . Dialysepatienten ohne Hinweis für pulmonal-interstitielle Flüssigkeitsakkumulation (< 3 comet-tail Artefakte) vor HD zeigten eine geringere Abnahme von V_c , allerdings eine größere Abnahme des systolischen Blutdrucks. Die Hypothese von einem indirekten Zusammenhang zwischen der Änderung von V_c und des Blutdrucks bestätigte sich damit nur teilweise. Eine Korrelation zwischen V_c und einem der anderen sich signifikant ändernden Parameter, wie die VCI-Kollapsneigung, das ECW oder die Midkine-Konzentration, bestand nicht.

Akute Veränderungen des Flüssigkeitshaushalts beeinflussen sowohl bei Dialysepatienten als auch bei gesunden Probanden den pulmonalen Flüssigkeitsstatus. Der durch HD- oder Diuretika-induzierte Flüssigkeitsentzug führt vermutlich zu einer

reduzierten Herzleistung, die eine Abnahme der pulmonalen Perfusion zur Folge hat. Wahrscheinlich gibt es Faktoren, wie die Akkumulation von extravaskulärer pulmonaler Flüssigkeit (comet-tail Artefakte), die die Fähigkeit zur Flüssigkeitsmobilisierung beeinflussen. Die Eignung der lungenfunktionellen Messung des pulmonal-kapillären Blutvolumens zur Beurteilung des Flüssigkeitsstatus von Dialysepatienten bleibt Gegenstand zukünftiger Untersuchungen.

6 Literaturverzeichnis

1. Abbas, G., Z. Rafiquee T. Shafi: Relationship of postdialysis serum sodium level and interdialytic weight gain in patients on maintenance hemodialysis. *J Coll Physicians Surg Pak.* 17(8). 482-485 (2007)
 2. Abu-Alfa, A.K., J. Burkart, B. Piraino, J. Pulliam, S. Mujais: Approach to fluid management in peritoneal dialysis: a practical algorithm. *Kidney Int Suppl.* (81). 8-16 (2002)
 3. Agarwal, R. R.P. Light: Arterial stiffness and interdialytic weight gain influence ambulatory blood pressure patterns in hemodialysis patients. *Am J Physiol Renal Physiol.* 294(2). 303-308 (2008)
 4. Agostoni, P.G., M. Guazzi, M. Bussotti, M. Grazi, P. Palermo, et al.: Lack of improvement of lung diffusing capacity following fluid withdrawal by ultrafiltration in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 36(5). 1600-1604 (2000)
 5. Agricola, E., T. Bove, M. Oppizzi, G. Marino, A. Zangrillo, et al.: "Ultrasound comet-tail images": a marker of pulmonary edema: a comparative study with wedge pressure and extravascular lung water. *Chest.* 127(5). 1690-1695 (2005)
 6. Ahmad, S.: *Manual of Clinical Dialysis, Complications of Hemodialysis.* pp. 157-168. Springer US. Boston 2009.
 7. Arneson, T.J., J. Liu, Y. Qiu, D.T. Gilbertson, R.N. Foley, et al.: Hospital treatment for fluid overload in the Medicare hemodialysis population. *Clin J Am Soc Nephrol.* 5(6). 1054-1063 (2010)
 8. Basile, C., P. Libutti, A.L. Di Turo, F. Casucci, N. Losurdo, et al.: Bioimpedance and the duration of the hemodialysis session. *ASAIO J.* 57(4). 310-313 (2011)
 9. Becker E., H.S., Hussla B., Irle H., Knorr I., Kosukewitz C., Pottins I., Rohwetter M., Schuknecht P., Timmer K.: *Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention: Chronisch obstruktive Lungenkrankheiten (COPD) und Asthma bronchiale.* 2003.
 10. Bellizzi, V., R. Minutolo, V. Terracciano, C. Iodice, P. Giannattasio, et al.: Influence of the cyclic variation of hydration status on hemoglobin levels in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 40(3). 549-555 (2002)
 11. Bolignano, D., S. Rastelli, R. Agarwal, D. Fliser, Z. Massy, et al.: Pulmonary hypertension in CKD. *Am J Kidney Dis.* 61(4). 612-622 (2013)
 12. Borland, C., Y. Cox T. Higenbottam: Reduction of pulmonary capillary blood volume in patients with severe unexplained pulmonary hypertension. *Thorax.* 51(8). 855-856 (1996)
-

-
13. Borland, C., B. Mist, M. Zammit, A. Vuylsteke: Steady-state measurement of NO and CO lung diffusing capacity on moderate exercise in men. *J Appl Physiol.* 90(2). 538-544 (2001)
 14. Borland, C.D. T.W. Higenbottam: A simultaneous single breath measurement of pulmonary diffusing capacity with nitric oxide and carbon monoxide. *Eur Respir J.* 2(1). 56-63 (1989)
 15. Bösch, D.: Lungenfunktionsprüfung, Durchführung-Interpretation-Befundung. pp. 10-48. Springer Verlag. Heidelberg 2009.
 16. Bossola, M., G. La Torre, S. Giungi, L. Tazza, C. Vulpio, et al.: Serum albumin, body weight and inflammatory parameters in chronic hemodialysis patients: a three-year longitudinal study. *Am J Nephrol.* 28(3). 405-412 (2008)
 17. Bouffard, Y., J.P. Viale, G. Annat, C. Guillaume, C. Percival, et al.: Pulmonary gas exchange during hemodialysis. *Kidney Int.* 30(6). 920-923 (1986)
 18. Bradbury, M.G., S.W. Smye J.T. Brocklebank: Measurement of intercompartmental fluid shifts during haemodialysis in children. *Physiol Meas.* 22(2). 351-363 (2001)
 19. Bush, A. R. Gabriel: Pulmonary function in chronic renal failure: effects of dialysis and transplantation. *Thorax.* 46(6). 424-428 (1991)
 20. Ceridon, M.L., K.C. Beck, T.P. Olson, J.A. Bilezikian, B.D. Johnson: Calculating alveolar capillary conductance and pulmonary capillary blood volume: comparing the multiple- and single-inspired oxygen tension methods. *J Appl Physiol.* 109(3). 643-653 (2010)
 21. Chaignon, M., W.T. Chen, R.C. Tarazi, E.L. Bravo, S. Nakamoto: Effect of hemodialysis on blood volume distribution and cardiac output. *Hypertension.* 3(3). 327-332 (1981)
 22. Chamney, P.W., M. Kramer, C. Rode, W. Kleinekofort, V. Wizemann: A new technique for establishing dry weight in hemodialysis patients via whole body bioimpedance. *Kidney Int.* 61(6). 2250-2258 (2002)
 23. Chamney, P.W., P. Wabel, U.M. Moissl, M.J. Muller, A. Bosy-Westphal, et al.: A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues. *Am J Clin Nutr.* 85(1). 80-89 (2007)
 24. Charra, B., G. Jean, C. Chazot, J.M. Hurot, J.C. Terrat, et al.: Intensive dialysis and blood pressure control: a review. *Hemodial Int.* 8(1). 51-60 (2004)
 25. Chen, Y.C., H.H. Chen J.C. Yeh: Postdialysis extracellular volume is rational for evaluating dry weight in hemodialysis patients. *Nephron.* 90(1). 109-110 (2002)
 26. Cheriex, E.C., K.M. Leunissen, J.H. Janssen, J.M. Mooy, J.P. Van Hooff: Echography of the inferior vena cava is a simple and reliable tool for
-

-
- estimation of 'dry weight' in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 4(6). 563-568 (1989)
27. Christe, A. P. Vock: [Radiologic criteria to differentiate pulmonary edema]. *Ther Umsch.* 61(11). 665-670 (2004)
28. Conger, J.D., W.S. Hammond, A.C. Alfrey, S.R. Contiguglia, R.E. Stanford, et al.: Pulmonary calcification in chronic dialysis patients. Clinical and pathologic studies. *Ann Intern Med.* 83(3). 330-336 (1975)
29. Cotes, J.E., D.J. Chinn, P.H. Quanjer, J. Roca, J.C. Yernault: Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl.* 16 41-52 (1993)
30. Crapo, J.D. R.O. Crapo: Comparison of total lung diffusion capacity and the membrane component of diffusion capacity as determined by physiologic and morphometric techniques. *Respir Physiol.* 51(2). 183-194 (1983)
31. Crosbie, W.A., S. Snowden V. Parsons: Changes in lung capillary permeability in renal failure. *Br Med J.* 4(5837). 388-390 (1972)
32. Dal Cin, S., M. Braga, M. Molinari, M. Cristallo, V. Di Carlo: Role of bioelectrical impedance analysis in acutely dehydrated subjects. *Clin Nutr.* 11(3). 128-133 (1992)
33. Dasselaar, J.J., R.M. Huisman, P.E. De Jong, J.G. Burgerhof, C.F. Franssen: Effects of relative blood volume-controlled hemodialysis on blood pressure and volume status in hypertensive patients. *ASAIO J.* 53(3). 357-364 (2007)
34. Daum, S., M. Janota F. Boudik: Pulmonary diffusing capacity and its components in patients with uraemia. *Bulletin de Physio-Pathologie Respiratoire.* 2 83 (1966)
35. Davenport, A.: Negative dialysate to sodium gradient does not lead to intracellular volume expansion post hemodialysis. *Int J Artif Organs.* 33(10). 700-705 (2010)
36. De Paula, F.M., A.J. Peixoto, L.V. Pinto, D. Dorigo, P.J. Patricio, et al.: Clinical consequences of an individualized dialysate sodium prescription in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 66(3). 1232-1238 (2004)
37. De Vries, J.P., P.M. Kouw, N.J. Van Der Meer, C.G. Olthof, L.P. Oe, et al.: Non-invasive monitoring of blood volume during hemodialysis: its relation with post-dialytic dry weight. *Kidney Int.* 44(4). 851-854 (1993)
38. Devolder, I., A. Verleysen, D. Vijt, R. Vanholder, W. Van Biesen: Body composition, hydration, and related parameters in hemodialysis versus peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 30(2). 208-214 (2010)
39. Di Benedetto, C., W. Brunner M. Kuhn: [Unilateral pulmonary edema in a dialysis patient with massive fluid overload and mitral valve insufficiency]. *Praxis (Bern 1994).* 92(29-30). 1265-1268 (2003)
-

-
40. Di Iorio, B.R., V. Terracciano V. Bellizzi: Bioelectrical impedance measurement: errors and artifacts. *J Ren Nutr.* 9(4). 192-197 (1999)
 41. Dinakara, P., W.S. Blumenthal, R.F. Johnston, L.A. Kauffman, P.B. Solnick: The effect of anemia on pulmonary diffusing capacity with derivation of a correction equation. *Am Rev Respir Dis.* 102(6). 965-969 (1970)
 42. Dörhöfer, P.: *Das BIA-Kompandium. Data-Input.* Darmstadt 2007.
 43. Doveri, M., F. Frassi, A. Consensi, E. Vesprini, L. Gargani, et al.: [Ultrasound lung comets: new echographic sign of lung interstitial fibrosis in systemic sclerosis]. *Reumatismo.* 60(3). 180-184 (2008)
 44. Dressel, H., L. Filser, R. Fischer, D. De La Motte, W. Steinhäusser, et al.: Lung diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide: dependence on breath-hold time. *Chest.* 133(5). 1149-1154 (2008)
 45. Dressel, H., L. Filser, R. Fischer, K. Marten, U. Müller-Lisse, et al.: Lung diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide in relation to morphological changes as assessed by computed tomography in patients with cystic fibrosis. *BMC Pulm Med.* 9 30 (2009)
 46. Dujic, Z., J. Tocilj, D. Ljutić, D. Eterović: Effects of hemodialysis and anemia on pulmonary diffusing capacity, membrane diffusing capacity and capillary blood volume in uremic patients. *Respiration.* 58(5-6). 277-281 (1991)
 47. Dutton, J., H. Campbell, J. Tanner, N. Richards: Pre-dialysis serum albumin is a poor indicator of nutritional status in stable chronic haemodialysis patients. *EDTNA ERCA J.* 25(1). 36-37 (1999)
 48. Fagenholz, P.J., J.A. Gutman, A.F. Murray, V.E. Noble, S.H. Thomas, et al.: Chest ultrasonography for the diagnosis and monitoring of high-altitude pulmonary edema. *Chest.* 131(4). 1013-1018 (2007)
 49. Fairshair, R.D., N.D. Vaziri M.K. Mirahmadi: Lung pathology in chronic hemodialysis patients. *Int J Artif Organs.* 5(2). 97-100 (1982)
 50. Farha, S., D. Laskowski, D. George, M.M. Park, W.H. Tang, et al.: Loss of alveolar membrane diffusing capacity and pulmonary capillary blood volume in pulmonary arterial hypertension. *Respir Res.* 14 6 (2013)
 51. Fischer, H. B. Lembcke, Die Anwendung der bioelektrischen Impedanzanalyse zur Beurteilung der Körperzusammensetzung und des Ernährungszustandes, in *Inn Med* 1991. p. 13-17.
 52. Fishbane, S., E. Natke J.K. Maesaka: Role of volume overload in dialysis-refractory hypertension. *Am J Kidney Dis.* 28(2). 257-261 (1996)
 53. Floege, J. S. Uhlig: Kidney calling lung and call back: how organs talk to each other. *Nephrol Dial Transplant.* 25(1). 32-34 (2010)
 54. Forman, J.W., L.N. Ayers W.C. Miller: Pulmonary diffusing capacity in chronic renal failure. *Br J Dis Chest.* 75(1). 81-87 (1981)
-

-
55. Forster, R.E., F.J. Roughton, L. Cander, W.A. Briscoe, F. Kreuzer: Apparent pulmonary diffusing capacity for CO at varying alveolar O₂ tensions. *J Appl Physiol.* 11(2). 277-289 (1957)
 56. Frei, U., Schober-Halstenberg H.-J.: Nierenersatztherapie in Deutschland, Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006/2007. pp. 14-20. *QuasSi-Niere.* 2008.
 57. Fujisawa, K., Y. Matsumoto, H. Muramatsu, T. Shinzato, K. Hiramatsu, et al.: Increased serum midkine levels during hemodialysis using heparin in chronic renal failure. *J Biochem.* 123(5). 864-869 (1998)
 58. Ganss, R., H.P. Aarseth G. Nordby: Prevention of hemodialysis associated hypoxemia by use of low-concentration bicarbonate dialysate. *ASAIO J.* 38(4). 820-822 (1992)
 59. Gibson, D.G.: Haemodynamic factors in the development of acute pulmonary oedema in renal failure. *Lancet.* 2(7475). 1217-1220 (1966)
 60. Girndt, M. E. Seibert: Premature cardiovascular disease in chronic renal failure (CRF): A model for an advanced ageing process. *Exp Gerontol.* 45(10). 797-800 (2010)
 61. Gluecker, T., P. Capasso, P. Schnyder, F. Gudinchet, M.D. Schaller, et al.: Clinical and radiologic features of pulmonary edema. *Radiographics.* 19(6). 1507-1531 (1999)
 62. Gonzalez-Alonso, J., R. Mora-Rodriguez, P.R. Below, E.F. Coyle: Dehydration reduces cardiac output and increases systemic and cutaneous vascular resistance during exercise. *J Appl Physiol.* 79(5). 1487-1496 (1995)
 63. Guazzi, M.: Alveolar gas diffusion abnormalities in heart failure. *J Card Fail.* 14(8). 695-702 (2008)
 64. Guenard, H., N. Varene P. Vaida: Determination of lung capillary blood volume and membrane diffusing capacity in man by the measurements of NO and CO transfer. *Respir Physiol.* 70(1). 113-120 (1987)
 65. Haber, P.: Lungenfunktion und Spiroergometrie, Interpretation und Befunderstellung unter Einschluss der arteriellen Blutgasanalyse. Springer Verlag. Wien 2013.
 66. Hando, A., S. Takesima, M. Takahama, S. Itoh, T. Yokoo, et al.: [Pre-analytical problems on assay conditions for blood midkine]. *Rinsho Byori.* 56(3). 221-227 (2008)
 67. Health, N.I.O.T., Assessment, Conference, Statement: Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement. *Am J Clin Nutr.* 64(3 Suppl). 524-532 (1996)
 68. Herrero, J.A., J.L. Alvarez-Sala, F. Coronel, C. Moratilla, C. Gamez, et al.: Pulmonary diffusing capacity in chronic dialysis patients. *Respir Med.* 96(7). 487-492 (2002)
-

-
69. Hobo, A., Y. Yuzawa, T. Kosugi, N. Kato, N. Asai, et al.: The growth factor midkine regulates the renin-angiotensin system in mice. *J Clin Invest.* 119(6). 1616-1625 (2009)
 70. Hollerbach, S., K. Schultze, M. Muscholl, J. Scholmerich: [Ultrasonography of the inferior vena cava (IVC) in the diagnosis and monitoring of therapy in patients with chronic congestive heart failure]. *Dtsch Med Wochenschr.* 126(6). 129-133 (2001)
 71. Horstman, M., Mertens, F., Stam, H.: Lung Function Testing, Transfer factor for carbon monoxide. *Eur Respir J.* (31). 127-145 (2005)
 72. Hrabcakova, P., M. Mydlik A. Molcanyiova: [Acid-base balance in haemodialyzed patients]. *Vnitr Lek.* 48(10). 959-961 (2002)
 73. [Http://www.bcm-fresenius.de/9.htm](http://www.bcm-fresenius.de/9.htm). 21.05.11.
 74. Huang, Y.C., S.R. O'brien N.R. Macintyre: Intra-breath diffusing capacity of the lung in healthy individuals at rest and during exercise. *Chest.* 122(1). 177-185 (2002)
 75. Hung, Y.J., Z.H. Lin, T.I. Cheng, C.T. Liang, T.M. Kuo, et al.: Serum midkine as a prognostic biomarker for patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 136(4). 594-603 (2011)
 76. Ikematsu, S., A. Yano, K. Aridome, M. Kikuchi, H. Kumai, et al.: Serum midkine levels are increased in patients with various types of carcinomas. *Br J Cancer.* 83(6). 701-706 (2000)
 77. Jambrik, Z., S. Monti, V. Coppola, E. Agricola, G. Mottola, et al.: Usefulness of ultrasound lung comets as a nonradiologic sign of extravascular lung water. *The American journal of cardiology.* 93(10). 1265-1270 (2004)
 78. Kadomatsu, K.: Midkine regulation of the renin-angiotensin system. *Current hypertension reports.* 12(2). 74-79 (2010)
 79. Karacan, O., E. Tural, M. Uyar, F.O. Eyuboglu, S. Sezer, et al.: Pulmonary function in uremic patients on long-term hemodialysis. *Ren Fail.* 26(3). 273-278 (2004)
 80. Katzarski, K.S., B. Charra, A.J. Luik, J. Nisell, J.C. Divino Filho, et al.: Fluid state and blood pressure control in patients treated with long and short haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 14(2). 369-375 (1999)
 81. Katzarski, K.S., J. Nisell, I. Randmaa, A. Danielsson, U. Freyschuss, et al.: A critical evaluation of ultrasound measurement of inferior vena cava diameter in assessing dry weight in normotensive and hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 30(4). 459-465 (1997)
 82. Khalaj, A.R., S. Sanavi, R. Afshar, M.R. Rajabi: Effect of intradialytic change in plasma volume on blood pressure in patients undergoing maintenance hemodialysis. *J Lab Physicians.* 2(2). 66-69 (2010)
-

-
83. Kim, M.J., J. Song, G. Kim, H. Lim, S. Lee: Optimization of dialysate sodium in sodium profiling haemodialysis. *Nephrology (Carlton)*. 8 Suppl S16-22 (2003)
 84. Kiss, D., W. Popp, C. Wagner, L. Havelec, K. Serti: Comparison of the single breath with the intrabreath method for the measurement of the carbon monoxide transfer factor in subjects with and without airways obstruction. *Thorax*. 50(8). 902-905 (1995)
 85. Kitahara, T., T. Shishido, S. Suzuki, S. Katoh, T. Sasaki, et al.: Serum midkine as a predictor of cardiac events in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*. 16(4). 308-313 (2010)
 86. Knudson, R.J., W.T. Kaltenborn, D.E. Knudson, B. Burrows: The single-breath carbon monoxide diffusing capacity. Reference equations derived from a healthy nonsmoking population and effects of hematocrit. *Am Rev Respir Dis*. 135(4). 805-811 (1987)
 87. Kovacevic, P., M. Stanetic, Z. Rajkovic, F.J. Meyer, M. Vukoja: Changes in spirometry over time in uremic patients receiving long-term hemodialysis therapy. *Pneumologia*. 60(1). 36-39 (2011)
 88. Krause, I., E. Birk, M. Davidovits, R. Cleper, L. Blieden, et al.: Inferior vena cava diameter: a useful method for estimation of fluid status in children on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 16(6). 1203-1206 (2001)
 89. Kusaba, T., K. Yamaguchi, H. Oda: Echography of the inferior vena cava for estimating fluid removal from patients undergoing hemodialysis. *Nippon Jinzo Gakkai Shi*. 38(3). 119-123 (1996)
 90. Lee, H.Y., T.B. Stretton, A.M. Barnes: The lungs in renal failure. *Thorax*. 30(1). 46-53 (1975)
 91. Leunissen, K.M., P. Kouw, J.P. Kooman, E.C. Cheriex, P.M. Devries, et al.: New techniques to determine fluid status in hemodialyzed patients. *Kidney Int Suppl*. 41 S50-56 (1993)
 92. Lewis, B.M., T.H. Lin, F.E. Noe, R. Komisaruk: The measurement of pulmonary capillary blood volume and pulmonary membrane diffusing capacity in normal subjects; the effects of exercise and position. *J Clin Invest*. 37(7). 1061-1070 (1958)
 93. Leyboldt, J.K., A.K. Cheung, J.A. Delmez, J.J. Gassman, N.W. Levin, et al.: Relationship between volume status and blood pressure during chronic hemodialysis. *Kidney Int*. 61(1). 266-275 (2002)
 94. Lins, L.E., G. Hedenborg, S.H. Jacobson, K. Samuelson, B. Tedner, et al.: Blood pressure reduction during hemodialysis correlates to intradialytic changes in plasma volume. *Clin Nephrol*. 37(6). 308-313 (1992)
 95. Locatelli, F., A. Covic, C. Chazot, K. Leunissen, J. Luno, et al.: Hypertension and cardiovascular risk assessment in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 19(5). 1058-1068 (2004)
-

-
96. Macintyre, N., R. Crapo, G. Viegi, D.C. Johnson, C.P.M. Van Der Grinten, et al.: Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* (26). 720-735 (2005)
 97. Mann, H. S. Stiller: Sodium modeling. *Kidney Int Suppl.* 76 S79-88 (2000)
 98. Marik, P.E.: *Fluid Resuscitation and Volume Assessment.* Springer Verlag. Berlin 2010.
 99. Mc Causland, F.R., S.M. Brunelli S.S. Waikar: Dialysate sodium, serum sodium and mortality in maintenance hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* (2011)
 100. Miller, M.R., R. Crapo, J. Hankinson, V. Brusasco, F. Burgos, et al.: General considerations for lung function testing. *Eur Respir J.* 26(1). 153-161 (2005)
 101. Miller, M.R., J. Hankinson, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, et al.: Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 26(2). 319-338 (2005)
 102. Moinard, J. H. Guenard: Membrane diffusion of the lungs in patients with chronic renal failure. *Eur Respir J.* 6(2). 225-230 (1993)
 103. Morrison, J.T., A.F. Wilson, N.D. Vaziri, L. Brunsting, J. Davis: Determination of pulmonary tissue volume, pulmonary capillary blood flow and diffusing capacity of the lung before and after hemodialysis. *Int J Artif Organs.* 3(5). 259-262 (1980)
 104. Müller, S.-D., *Die bioelektrische Impedanz Analyse (BIA): Die ernährungsmedizinische Bedeutung der Körperzusammensetzung und die BIA,* 2011, Grin.
 105. Nakao, S., P.C. Come, R.G. McKay, B.J. Ransil: Effects of positional changes on inferior vena caval size and dynamics and correlations with right-sided cardiac pressure. *Am J Cardiol.* 59(1). 125-132 (1987)
 106. Nanovic, L.: Electrolytes and fluid management in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Nutr Clin Pract.* 20(2). 192-201 (2005)
 107. Naruse, M., S. Sakaguchi, Y. Nakayama, H. Nonoguchi, K. Tomita: A novel method for dry weight assessment in hemodialysis patients: utilization of inferior vena cava flat ratio to correct for individual variations in vessel diameter. *Ther Apher Dial.* 11(1). 42-48 (2007)
 108. Obata, Y., S. Kikuchi, Y. Lin, K. Yagyu, T. Muramatsu, et al.: Serum midkine concentrations and gastric cancer. *Cancer Sci.* 96(1). 54-56 (2005)
 109. Oettinger, C.W. J.C. Oliver: Normalization of uremic acidosis in hemodialysis patients with a high bicarbonate dialysate. *J Am Soc Nephrol.* 3(11). 1804-1807 (1993)
 110. Onofriescu, M., N.G. Mardare, L. Segall, L. Voroneanu, C. Cusai, et al.: Randomized trial of bioelectrical impedance analysis versus clinical criteria for guiding ultrafiltration in hemodialysis patients: effects on blood pressure, hydration status, and arterial stiffness. *Int Urol Nephrol.* (2011)
-

-
111. Passauer, J., H. Petrov, A. Schleser, J. Leicht, K. Pucalka: Evaluation of clinical dry weight assessment in haemodialysis patients using bioimpedance spectroscopy: a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant*. 25(2). 545-551 (2010)
 112. Peixoto, A.J., N. Gowda, C.R. Parikh, S.F. Santos: Long-term stability of serum sodium in hemodialysis patients. *Blood Purif*. 29(3). 264-267 (2010)
 113. Pellegrino, R., G. Viegi, V. Brusasco, R.O. Crapo, F. Burgos, et al.: Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 26(5). 948-968 (2005)
 114. Peprotech, Human Midkine ELISA Development Kit, Product information sheet, 2011.
 115. Perez-Garcia, R., J.M. Lopez-Gomez, R. Jofre, E. Junco, F. Valderrabano: Haemodialysis dose, extracellular volume control and arterial hypertension. *Nephrol Dial Transplant*. 16 98-101 (2001)
 116. Petermann, W.: Effect of low hemoglobin levels on the diffusing capacity of the lungs for CO. Investigations in persons with healthy lungs and in patients with interstitial pulmonary fibrosis. *Respiration*. 47(1). 30-38 (1985)
 117. Phansalkar, A.R., C.M. Hanson, A.R. Shakir, R.L. Johnson, Jr., C.C. Hsia: Nitric oxide diffusing capacity and alveolar microvascular recruitment in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 169(9). 1034-1040 (2004)
 118. Piccoli, A.: Identification of operational clues to dry weight prescription in hemodialysis using bioimpedance vector analysis. The Italian Hemodialysis-Bioelectrical Impedance Analysis (HD-BIA) Study Group. *Kidney Int*. 53(4). 1036-1043 (1998)
 119. Pratali, L., M. Cavana, R. Sicari, E. Picano: Frequent subclinical high-altitude pulmonary edema detected by chest sonography as ultrasound lung comets in recreational climbers. *Critical care medicine*. 38(9). 1818-1823 (2010)
 120. Przybylowski, P., J. Malyszko, J.S. Malyszko: Serum midkine is related to NYHA class and cystatin C in heart transplant recipients. *Transplant Proc*. 42(9). 3704-3707 (2010)
 121. Quantz, M., S. Wilson, C. Smith, L. Stitt, R. Novick, et al.: Advantages of the intrabreath technique as a measure of lung function before and after heart transplantation. *Chest*. 124(5). 1658-1662 (2003)
 122. Ramage, J.E., Jr., R.E. Coleman, N.R. Macintyre: Rest and exercise cardiac output and diffusing capacity assessed by a single slow exhalation of methane, acetylene, and carbon monoxide. *Chest*. 92(1). 44-50 (1987)
 123. Roughton, F.J., R.E. Forster: Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries. *J Appl Physiol*. 11(2). 290-302 (1957)
-

-
124. Salomon, F.: [Acute dyspnea in fluid overload: pathogenesis and differential diagnosis]. *Schweiz Med Wochenschr.* 124(26). 1173-1176 (1994)
 125. Sato, W. Y. Sato: Midkine in nephrogenesis, hypertension and kidney diseases. *Br J Pharmacol.* 171(4). 879-887 (2014)
 126. Schulz, U., S. Langwieler, S. Riedel, J. Schreiber: [Pulmonary Capillary Blood Volume and Membrane Components of Pulmonary Diffusion Capacity in Patients with Chronic Obstructive Bronchitis (COPD)]. *Pneumologie.* (2014)
 127. Sherlock, J., J. Ledwith J. Letteri: Determinants of oxygenation during hemodialysis and related procedures. A report of data acquired under varying conditions and a review of the literature. *Am J Nephrol.* 4(3). 158-168 (1984)
 128. Simpson, J.A., D.N. Lobo, J.A. Anderson, I.A. Macdonald, A.C. Perkins, et al.: Body water compartment measurements: a comparison of bioelectrical impedance analysis with tritium and sodium bromide dilution techniques. *Clin Nutr.* 20(4). 339-343 (2001)
 129. Sise, M.E., A.M. Courtwright R.N. Channick: Pulmonary hypertension in patients with chronic and end-stage kidney disease. *Kidney Int.* 84(4). 682-692 (2013)
 130. Slutsky, R.A., L.K. Olson, D. Costello, J.J. Brown: Extravascular lung water in patients with mitral stenosis: relationship to pulmonary capillary wedge pressure and Kerley B lines. *Radiology.* 153(2). 317-320 (1984)
 131. Suzuki, T., K. Yoshimi, J. Ueki, Y. Fukuchi: [Measurement of diffusing capacity by the intrabreath method]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 43(6). 347-353 (2005)
 132. Szczech, L.A., D.N. Reddan, P.S. Klassen, J. Coladonato, B. Chua, et al.: Interactions between dialysis-related volume exposures, nutritional surrogates and mortality among ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant.* 18(8). 1585-1591 (2003)
 133. Tamhane, R.M., R.L. Johnson, Jr. C.C. Hsia: Pulmonary membrane diffusing capacity and capillary blood volume measured during exercise from nitric oxide uptake. *Chest.* 120(6). 1850-1856 (2001)
 134. Taskapan, H., R. Ulu, H. Gullu, M.C. Taskapan, Z. Yildirim, et al.: Interdialytic weight gain and pulmonary membrane diffusing capacity in patients on hemodialysis. *Int Urol Nephrol.* 36(4). 583-586 (2004)
 135. Taylor, B.J., J. Kjaergaard, E.M. Snyder, T.P. Olson, B.D. Johnson: Pulmonary capillary recruitment in response to hypoxia in healthy humans: a possible role for hypoxic pulmonary vasoconstriction? *Respir Physiol Neurobiol.* 177(2). 98-107 (2011)
 136. Tetsuka, T., Y. Ando, S. Ono, Y. Asano: Change in inferior vena caval diameter detected by ultrasonography during and after hemodialysis. *ASAIO J.* 41(1). 105-110 (1995)
-

-
137. Trezzi, M., D. Torzillo, E. Ceriani, G. Costantino, S. Caruso, et al.: Lung ultrasonography for the assessment of rapid extravascular water variation: evidence from hemodialysis patients. *Intern Emerg Med.* 8(5). 409-415 (2013)
 138. Umeda, A., K. Kawasaki, T. Abe, M. Watanabe, A. Ishizaka, et al.: Hyperventilation and finger exercise increase venous-arterial Pco₂ and pH differences. *Am J Emerg Med.* 26(9). 975-980 (2008)
 139. Van Der Lee, I., P. Zanen, J.C. Grutters, R.J. Snijder, J.M. Van Den Bosch: Diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide in patients with diffuse parenchymal lung disease and pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 129(2). 378-383 (2006)
 140. Vandenberghe, J.F., R.C. Vanholder, J.A. Everaert, D.P. Vogelaers, F.A. Colardyn, et al.: Cardiac output-changes during hemodialysis with ultrafiltration. *Clin Nephrol.* 29(2). 88-92 (1988)
 141. Voiculescu, M., C. Ionescu, G. Ismail, M. Rosu, A. Szigeti, et al.: Therapeutic efficiency of continuous renal replacement therapy--experience of a single Romanian center. *Rom J Intern Med.* 42(1). 161-172 (2004)
 142. Volpicelli, G., V. Caramello, L. Cardinale, A. Mussa, F. Bar, et al.: Bedside ultrasound of the lung for the monitoring of acute decompensated heart failure. *Am J Emerg Med.* 26(5). 585-591 (2008)
 143. Wabel, P., P. Chamney, U. Moissl, T. Jirka: Importance of whole-body bioimpedance spectroscopy for the management of fluid balance. *Blood Purif.* 27(1). 75-80 (2009)
 144. Wachsberg, R.H.: Narrowing of the upper abdominal inferior vena cava in patients with elevated intraabdominal pressure: sonographic observations. *J Ultrasound Med.* 19(3). 217-222 (2000)
 145. Waikar, S.S., G.C. Curhan S.M. Brunelli: Mortality associated with low serum sodium concentration in maintenance hemodialysis. *Am J Med.* 124(1). 77-84 (2011)
 146. Wanger, J., J.L. Clausen, A. Coates, O.F. Pedersen, V. Brusasco, et al.: Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J.* 26(3). 511-522 (2005)
 147. Wapensky, T., S.R. Alexander M. Sarwal: Postdialysis albumin: a better nutrition marker in pediatric hemodialysis patients? *J Ren Nutr.* 14(1). 45-51 (2004)
 148. Wilson, A.F., J. Hearne, M. Brenner, R. Alfonso: Measurement of transfer factor during constant exhalation. *Thorax.* 49(11). 1121-1126 (1994)
 149. www.Aerzteblatt.De/Nachrichten/41258/Zahl_Der_Dialysepatienten_Steigt.Htm, 17.03.2012 19:15Uhr.
-

150. Zidulka, A., P.J. Despas, J. Milic-Emili, N.R. Anthonisen: Pulmonary function with acute loss of excess lung water by hemodialysis in patients with chronic uremia. *Am J Med.* 55(2). 134-141 (1973)
-

7 Anhang

7.1 Formelsammlung

Diffusionskapazität
$$\frac{1}{DLCO} = \frac{1}{DmCO} + \frac{1}{Vc} \cdot \frac{1}{qCO}$$

pulmonal-kapilläres
Blutvolumen
$$\frac{1}{Vc} = \left(\frac{1}{DLCO} - \frac{1}{DmCO} \right) \cdot qCO$$

Membrankapazität
für CO
$$DmCO = \frac{DLNO}{1,97}$$

7.2 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

- Abb. 1: Pulmonale und extrapulmonale Kompartimente des Flüssigkeitshaushalts
- Abb. 2: Diffusion von Kohlenmonoxid
- Abb. 3: Der Blutkreislauf und in der vorliegenden Studie gemessene Parameter zur Beurteilung des Flüssigkeitshaushalts anhand verschiedener Kompartimente
- Abb. 4: Ursachen der Niereninsuffizienz
- Abb. 5: Einteilung der Körperzusammensetzung in Kompartimente
- Abb. 6: Schematische Darstellung der Handhabung eines BIA-Messgeräts
- Abb. 7: Änderung des Körpergewichts der Dialysepatienten und der Kontrollgruppen
- Abb. 8: Änderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks der Dialysepatienten
-

-
- Abb. 9: Änderung der Diffusionskapazität der Dialysepatienten
- Abb. 10: Änderung des pulmonal-kapillären Blutvolumens der Dialysepatienten
- Abb. 11: Änderung des pulmonal-kapillären Blutvolumens aller Gruppen im Vergleich
- Abb. 12: Comet-tail Artefakte
- Abb. 13: Änderung des extrazellulären Wassers
- Abb. 14: Serumkonzentration der Midkine
- Abb. 15: Zusammenhang zwischen dem pulmonal-kapillären Blutvolumen und dem Körpergewichts
- Abb. 16: Körpergewicht, Blutdruck und pulmonal-kapilläres Blutvolumen in allen Gruppen im Vergleich
-
- Tabelle 1: Demographische Daten der Dialysepatienten
- Tabelle 2: Demographische Daten der gesunden Probanden
- Tabelle 3: Befunde von Körpergewicht und Blutdruck
- Tabelle 4: Befunde der Bodyplethysmographie und Spirometrie
- Tabelle 5: Befunde der Diffusionskapazität
- Tabelle 6: Befunde des pulmonal-kapillären Blutvolumens und des Membranfaktors
- Tabelle 7: Befunde des Vena cava inferior Kollaps
- Tabelle 8: Befunde der Lungensonographie
- Tabelle 9: Befunde der Bioimpedanzanalyse
- Tabelle 10: Befunde der kapillären Blutgasanalyse
- Tabelle 11: Zusammenhang zwischen dem pulmonal-kapillären Blutvolumen und anderen Parametern des Flüssigkeitshaushalts
-

Tabelle 12: Änderung des pulmonal-kapillären Blutvolumens und des Blutdrucks bei Dialysepatienten

Tabelle 13: Ausprägung der comet-tail Artefakte und die Änderung des pulmonal-kapillären Blutvolumens und des Blutdrucks

7.3 Danksagung

Ich möchte mich bei allen, die am Zustandekommen der vorliegenden Arbeit beteiligt waren, herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Jens Schreiber und Herrn Prof. Dr. med. Peter R. Mertens für die Überlassung des interessanten Themas sowie der fördernden Unterstützung und Betreuung während der Fertigstellung dieser Arbeit.

Im Speziellen möchte ich allen Dialysepatienten und Probanden für Ihre Teilnahme an den Untersuchungen danken.

Den Mitarbeitern der Lungenfunktion der Abteilung für Pneumologie danke ich für ihre tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Lungenfunktionsprüfungen – ohne Ihre Hilfsbereitschaft wäre die Umsetzung der Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen.

Recht herzlich bedanken möchte ich mich außerdem bei allen Mitarbeitern der Akutdialyse des Universitätsklinikums und des Kuratoriums für Dialyse und Nierentransplantation (KfH) in Magdeburg für ihr kooperatives Engagement zur Realisierung der zeitlichen Abläufe der Untersuchungen.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern für Ihre immerwährende und bedingungslose Unterstützung.

7.4 Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

Bedeutung der Messung des pulmonal-kapillären Blutvolumens für die Charakterisierung des Flüssigkeitshaushalts von Dialysepatienten

in der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie und in der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie der Otto-von-Guericke-Universität mit Unterstützung durch

Prof. Dr. med. Jens Schreiber und Prof. Dr. med. Peter R. Mertens

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertationsschrift herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 17.November 2014

Stefanie Papra

7.5 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Stefanie Papra
Adresse: Karl-Liebnecht-Str. 117
04275 Leipzig
geboren: 11.10.1987
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

08/1994 – 07/1998 100. Grundschule Leipzig
09/1998 – 06/2006 Max-Klinger-Schule – Haus Lichtenberg,
Gymnasium Leipzig,
Abschluss: Abitur

Hochschulbildung

10/2006 – 11/2012 Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Abschluss: Staatsexamen der Humanmedizin
11/2012 Approbation
seit 02/2013 Ärztin in Weiterbildung
Abteilung Pneumologie,
Universitätsklinikum Leipzig

Magdeburg, den 17. November 2014

Stefanie Papra
